

ENTOMOLOGY LIBRARY

- 5 DEC 1959

T. 52 SERIAL *Eu. 59* 1959

N° 4 (Juillet-Août)

SEPARATE

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ

DE

PATHOLOGIE EXOTIQUE

ET DE SES FILIALES

SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX : R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain
PARIS

Publication périodique bimestrielle

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an ;
ils sont numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT : France et Communauté française, 4.500 fr. ;
Belgique et Luxembourg, 625 fr. belges ; autres pays, \$ U. S. A. 12,50.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 4

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE	415
COMMUNICATIONS	417
MONTestruc (E.) et BENOIST (J.). — Les diagnostics dermatologiques différentiels rares de la lèpre : le granulome annulaire et la panniculite nodulaire non suppurative récidivante (Maladie de Pfeiffer-Weber-Christian)	417
JADIN (J.) et GIROUD (P.). — Présence des néo-rickettsies dans les tissus larvaires de <i>Cysticercus bovis</i> au Kivu et au Ruanda-Urundi	420
FROMENTIN (H.). — Crises trypanolytiques et variations antigéniques de <i>Trypanosoma gambiense</i> chez la souris	423
MEMOIRES.	427
NICOLLE (P.) et BRUMPT (V.). — Lysotypes du bacille typhique identifiés au Cambodge	427
VIEUCHANGE (J.). — Réaction de fixation d'hématies en cultures de cellules infectées de variole.	432
BESSEIGE, CORNET, TRAPET, RIGAUD et MAURY. — A propos de deux cas de mélioïdose	437
BAYLET (J.), CAMAIN (R.) et SEGRETAIN (G.). — Identification des agents des maduromycoses du Sénégal et de la Mauritanie. Description d'une espèce nouvelle	448
BESSEIGE (H.) et RIGAUD (J.-L.). — L'amibiase aurait-elle un nouveau visage au Vietnam ? (Discussion : M. Rieu)	477
MORIN (H. G. S.). — Comment entendre l'éradication du paludisme ?	485
PICANOL (G.) et COUCHE. — Considérations sur le paludisme des rapatriés	497
CAPRON (A.) et BRYGOO (E. R.). — Contribution à la connaissance de la bilharziose intestinale à <i>Schisto-</i> <i>soma mansoni</i> à Madagascar. Étude du foyer d'Ambositra. I. Enquête malacologique et para- sitologique	503
RICOSSE (J.), BAILLY-CHOUMARA (H.), ADAM (J.-P.) et HAMON (J.). — Résultats d'une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso	516
TOURY (J.), BOCAT (R.) et GIORGI (R.). — Étude de quelques constantes biologiques chez l'Africain (Discussion : J. SCHNEIDER)	536
SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE.	544

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCE DU 8 JUILLET 1959

ORDRE DU JOUR DE LA SÉANCE

SÉANCE DU 8 JUILLET 1959

PRÉSIDENCE DE M. J. QUÉRANGAL DES ESSARTS

BAYLET (J.), CAMAIN (R.) et SEGRÉTAİN (G.). Identification des agents des maduromycoses du Sénégal et de la Mauritanie. Description d'une espèce nouvelle. — BESSEIGE (H.), CORNET, TRAPET, RIGAUD et MAURY. A propos de deux cas de mélioïdose. — BESSEIGE (H.) et RIGAUD (J.-L.). L'amibiase aurait-elle un nouveau visage au Vietnam ? — CAPRON (A.) et BRYGOO (E.-R.). Contribution à la connaissance de la bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni* à Madagascar. Étude du foyer d'Ambositra. Enquête malacologique et parasitologique. — FROMENTIN (H.). Crises trypanolytiques et variations antigéniques de *Trypanosoma gambiense* chez la souris. — JADIN (J.) et GIROUD (P.). Présence de néo-rickettsies dans les tissus larvaires de *Cysticercus bovis* au Kivu et au Ruanda-Urundi. — MONTESTRUC (E.) et BENOIST (J.). Les diagnostics dermatologiques différentiels rares de la lèpre : le granulome annulaire et la panniculite nodulaire non suppurative récidivante (maladie de Pfeiffer-Weber-Christian). — MORIN (H.-G.-S.). Comment entendre

l'éradication du paludisme ? — NICOLLE (P.) et BRUMPT (V.). Lyso-types du bacille typhique identifiés au Cambodge. — RICOSSE (J.), BAILLY-CHOUMARA (H.), ADAM (J.-P.) et HAMON (J.). Résultats d'une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso. — PIGANOL (G.) et COUCHÉ. Considération sur le paludisme des Rapa-triés. — TOURY (J.), BOCAT (R.) et GIORGI (R.). Étude de quelques constantes biologiques chez l'Africain. — VIEUCHANGE (J.). Réaction de fixation d'hématies en cultures de cellules infectées de variole.

COMMUNICATIONS

LES DIAGNOSTICS DERMATOLOGIQUES DIFFÉRENTIELS RARES DE LA LÈPRE : LE GRANULOME ANNULAIRE ET LA PANNICULITE NODULAIRE NON SUPPURATIVE RÉCIDIVANTE (MALADIE DE PFEIFFER-WEBER-CHRISTIAN)

Par ÉTIENNE MONTESTRUC et JEAN BENOIST (*)

Au Séminaire organisé par l'O. M. S. à Belo-Horizonte (Brésil) en juin-juillet 1958 sur la prophylaxie de la lèpre dans les Amériques, le professeur LATAPI de Mexico avait attiré l'attention de ses collègues sur la nécessité, pour le léprologue, de posséder de solides connaissances dermatologiques. Il ne suffit pas, disait LATAPI, de déclarer à un malade qu'il n'est pas atteint de lèpre, il faut aussi pouvoir répondre à la question inévitable qui sera posée au léprologue : « Si ce n'est pas de lèpre, qu'est-ce alors ? » (1).

Nous avons alors appuyé la déclaration de LATAPI en signalant notre publication parue dans les *Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique* concernant deux diagnostics dermatologiques différentiels rares de la lèpre : l'acropathie ulcéro-mutilante simulant les maux perforants et les névrites lépreuses, et les adénomes sébacés de la face pouvant être pris, dans des régions d'endémicité lépreuse, pour des lépromes (2).

Depuis, nous avons rencontré deux cas de dermatoses pour lesquelles l'étiologie hansénienne primitivement admise a été, par la suite, écartée, malgré que, dans le premier cas, elle puisse être discutée.

Dans ce premier cas, il s'agit d'un sujet âgé de 58 ans, contact de lépreux, qui, brusquement, a présenté sur la région dorsale des deux mains et des articulations du poignet, des lésions simulant, à s'y méprendre, celles de la lèpre tuberculoïde. Nous avons cependant hésité, malgré le fait que ce malade était un contact de lépreux, à porter le diagnostic de lèpre. Il n'y avait, en effet, aucun trouble de la sensibilité au niveau de ces lésions, ni au niveau du territoire

(*) Séance du 8 juillet 1959.

des cubitaux lesquels n'étaient pas perceptibles, les bacilloscopies étaient négatives. La biopsie cutanée, adressée au docteur DESTOMBES à l'Institut Pasteur de Paris donna alors les renseignements suivants :

« L'épiderme est légèrement atrophique. Dans le derme, il existe un nodule inflammatoire chronique, polymorphe, et doté de quelques cellules géantes, mais surtout, des infiltrats voisins de même type, prenant une disposition annulaire autour de plages de prénécrose du collagène qu'elles entourent. De plus, hypergenèse considérable du derme superficiel. Cet aspect correspond à l'image du granulome annulaire. »

Les granulomes annulaires présentant l'aspect de la lèpre tuberculoïde, s'ils sont rares, sont cependant bien connus (cas de MICHAEL, de SAENZ et OTEIZA, de LUIS PERINI, deux observations de SCHWARTZ) (3). Mais, nous ne pensons pas, contrairement à l'avis de L. VISSIAN (3), que seule la recherche du bacille de Hansen puisse trancher le diagnostic. Dans les lésions tuberculoïdes non réactionnelles de la lèpre, les bacilloscopies sont le plus souvent négatives. C'est l'histologie qui, seule, permet d'affirmer avec certitude qu'il s'agit d'un granulome annulaire.

Mais, doit-on, purement et simplement, rejeter l'étiologie hansénienne du granulome annulaire. On sait qu'il existe deux théories concernant cette étiologie : pour les uns, il s'agit d'une lésion tuberculeuse ; pour les autres, d'un syndrome polyétiologique dans lequel la tuberculose, le rhumatisme et d'autres causes peuvent jouer un rôle.

Dans le cas particulier, il n'est pas trop osé d'ajouter la lèpre à ces diverses causes étiologiques. Notre malade, en effet, *est un contact de lépreux* et il présente une réaction de Mitsuda *fortement positive* (+++). Cette forte intensité de la réaction de Mitsuda permet d'affirmer, à peu près à coup sûr, qu'elle est due au *M. leprae* et non à une para-allergie tuberculeuse qui donne des réactions lépromineuses moins intenses.

Ajoutons enfin que le traitement par le pasiniazide a apporté en quelques semaines une nette amélioration.

L'étiologie du deuxième cas de dermatose pouvant être mise sur le compte de la lèpre a été aussi difficile à préciser. Il s'agit d'une femme âgée de 64 ans qui, six mois auparavant, avait présenté, peut-être avec moins d'intensité, les mêmes symptômes que ceux existant à son entrée dans le service de léprologie de l'Hôpital Albert-Clarac de Fort-de-France : lésions inflammatoires hypodermiques, généralisées sur toute la surface du corps, de taille variable, de 5 mm. à 2 cm., particulièrement étendues sur les pommettes, de couleur rouge foncé. Le diagnostic d'érythème noueux

de la lèpre nous apparaît d'autant moins douteux que la malade nous déclare avoir subi un traitement à la disulone. La prise de 20 mg. de cortancyl amène la disparition tellement rapide des signes généraux et des accidents cutanés qu'elle nous surprend. En 18 heures, les lésions de la peau ont disparu sans laisser de traces, la température est descendue à la normale, l'état général est parfait.

Mais, après quelques jours d'observation, nous mettons en doute notre premier diagnostic de panniculite lépreuse :

— d'abord et surtout, *il n'a pas été relevé d'antécédents lépromateux* avant la première atteinte cutanée. A ce moment, la malade a bien été vue au laboratoire de dépistage de la lèpre à l'Institut Pasteur. Tous les examens ont été négatifs et la suspicion de lèpre n'a même pas été retenue. Cependant, la malade a été traitée aux sulfones et, malgré ce traitement — en général exacerbateur des réactions lépreuses —, l'épisode cutané n'a duré que quelques jours ;

— dans les réactions lépreuses aussi importantes, aussi bien dans leur intensité que dans leur étendue que celle présentée par notre malade, les signes généraux sont beaucoup plus alarmants, la fièvre dépasse 40°. Ici, l'état général était peu touché, la température était, à l'entrée dans le service, de 38°5 ;

— la réaction de Middlebrook-Dubos d'hémagglutination a été négative (1/4), alors que dans la lèpre lépromateuse, surtout en période réactionnelle, les taux d'hémagglutination sont toujours très élevés (4) ;

— enfin, la disparition des accidents cutanés, en cas de panniculite lépreuse, n'est, en général, aussi rapide et, de plus, les séquelles cutanées persistent longtemps et sont très caractéristiques ;

— on pourrait aussi invoquer les bacilloscopies négatives. Mais cette négativité ne constitue pas un argument contre une origine hansénienne, la présence de bacilles étant rarement rencontrée dans les panniculites lépreuxes ;

— aussi bien, la présence de protéine C (+++) et la V. S. G. élevée, constatées chez notre malade, se retrouvent-elles également dans les processus inflammatoires du même type.

Pour toutes ces raisons, il nous paraît devoir s'agir d'une *panniculite nodulaire, non suppurative, fébrile, récidivante* (maladie de Pfeiffer-Weber-Christian).

Ces observations, jointes à celles déjà publiées concernant l'acropathie ulcéro-mutilante et les adénomes sébacés symétriques de la face, montrent bien que, dans un pays d'endémicité lépreuse, il ne faut pas se hâter de rapporter à la lèpre toutes les manifestations cutanées, muqueuses ou névritiques présentant cliniquement quelques analogies avec le mal de Hansen et, lorsque, dans ces cas, la bactérie

riologie ne permet pas le diagnostic de certitude, il faut multiplier les examens cliniques et de laboratoire, afin de ne pas imposer au malade une étiologie dont les conséquences familiales et sociales demeurent encore très grandes, malgré les immenses progrès réalisés dans ce sens depuis quelques années.

*Institut Pasteur de la Martinique et Service de Léprologie
de l'Hôpital Albert-Clarac de Fort-de-France.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MONTESTRUC (E.). — Le Séminaire de prophylaxie de la lèpre organisé par le Bureau sanitaire panaméricain de l'O. M. S. à Belo Horizonte (Brésil) du 30 juin au 7 juillet 1958. *Arch. Inst. Past. de la Martinique*, 1959, 12, numéro spécial sur la lèpre, 3-30
- (2) MONTESTRUC (E.), BERDONNEAU (R.) et BENOIST (J.). — Diagnostics différentiels rares de la lèpre. *Arch. Inst. Past. de la Martinique*, 1958, 11, 3-4, 105-108.
- (3) VISSIAN (L.). — Granulome annulaire. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Dermatologie*.
- (4) GERNEZ-RIEUX (CH.), MONTESTRUC (E.) et TACQUET (A.). — Application des réactions d'hémagglutination et d'hémolyse conditionnée au diagnostic sérologique de la lèpre. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1952, 22-23, 375. Les réactions d'hémolyse conditionnée et d'hémagglutination dans la lèpre. *Arch. Inst. Pasteur de Lille*, 1951, 6, 3-15 et *Arch. Inst. Past. de la Martinique*, 1952, 5, 3-4, 3-14.

PRÉSENCE DES NÉO-RICKETTSIES DANS LES TISSUS LARVAIRES DE *CYSTICERCUS BOVIS* AU KIVU ET AU RUANDA-URUNDI

Par JEAN JADIN et PAUL GIROUD (*)

C'est en 1954, qu'en examinant le sang des bovidés du Kivu et du Ruanda-Urundi, nous avons trouvé chez de très nombreux animaux la présence d'anticorps néo-rickettsiens. Les bovidés présentaient d'ailleurs des symptômes les plus divers, allant de l'avortement à des bronchopneumonies et à des diarrhées chez les jeunes veaux. Il est bien entendu que par néo-rickettsies nous désignons des

(*) Séance du 8 juillet 1959.

éléments à la limite des rickettsies à côté de la psittacose. Nous avons également isolé des virus néo-rickettsiens, notamment la souche A₁₅, à partir du caillot de sang d'une vache qui venait d'avorter ainsi que d'autres souches chez des animaux provenant du Ruanda. Nous avons pu démontrer par ailleurs que les diverses souches de néo-rickettsies isolées au Kivu se multipliaient facilement sur des fibroblastes de poulet et qu'elles avaient à leur égard un pouvoir nécosant, qui pouvait être neutralisé par des sérums immuns. C'est ce qui nous a conduits à rechercher si effectivement un gros virus, situé à côté de la psittacose, pouvait se multiplier dans les cysticerques, qui constituent un tissu larvaire disséminé dans les muscles des bovidés.

Au cours de divers essais, nous avons pu démontrer que les ténias et les Acanthocéphales des poissons du lac Kivu, inoculés après broyage à des lapins, provoquaient la montée d'anticorps néo-rickettsiens. Chez la souris, le même produit entraînait des lésions comparables à celles provoquées par les souches néo-rickettsiennes en provenance de l'homme ou des animaux domestiques. Les frottis des organes permettaient d'observer les mêmes éléments à la limite des rickettsies colorables au Macchiayello et situés à côté de la psittacose. Les poissons dont il est question, avaient été capturés près d'un abattoir et l'ingestion de produits contaminés par des néo-rickettsies pouvait entraîner chez eux la production d'anticorps.

Etant donné la fréquence de la cysticerose chez les bovidés, nous avons voulu rechercher le rôle éventuel joué par les cysticerques dans la dissémination des néo-rickettsies. Ce tissu larvaire peut en effet constituer un milieu de culture où se multiplient les virus infectieux des bovidés qui, lorsque l'animal est immunisé, est susceptible d'assurer la conservation du virus.

Nous n'avons eu aucune peine à récolter, lors de l'abattage de bovidés en provenance du Kivu ou du Ruanda-Urundi, de nombreux cysticerques chez plusieurs sujets. A partir de dix lots de 50 cysticerques broyés et émulsionnés en eau physiologique tamponnée nous avons inoculé des souris par voie nasale ou intrapéritonéale et des cobayes par voie intrapéritonéale. Quatre de ces lots nous ont permis d'isoler quatre souches de néo-rickettsies parfaitement adaptables à la souris par voie pulmonaire. Par ailleurs, les cobayes ont fourni des sérums qui, après 10 et 20 jours, réagissaient en micro-agglutinations vis-à-vis des souches de la psittacose vraie (souche T₁₃ du perroquet du Brésil) et vis-à-vis de la souche X₁₄ isolée au Kivu et provenant d'un exanthème fébrile, ainsi que vis-à-vis de la souche V₁₄ provenant d'un cas de méningo-encéphalite observé à Bukavu.

Par contre, l'inoculation d'émulsion de tissu musculaire prélevé chez les mêmes animaux qui nous avaient fourni les cysticerques, mais provenant de régions non parasitées, ne nous a pas permis d'isoler le même agent infectieux.

Par cet essai, nous montrions que le cysticerque constitue un milieu favorable à la multiplication et à la conservation d'un gros virus. On ne doit pas seulement envisager le rôle du *Taenia saginata* en tant que propagateur d'une infection bénigne de l'homme. Il peut également servir de vecteur aux *néo-rickettsies*. Il les transmet de l'homme aux bovidés et des bovidés à l'homme. Dans des pays où le parasitisme à *Taenia saginata* est quasi général aussi bien chez les bovidés que chez l'homme, le *tænia* constitue un élément contaminant des plus importants ; il est dès lors indispensable de le combattre.

Nous voudrions de plus attirer l'attention sur le danger que présentent des viandes conservées dans le froid à moins 15° C dans le but de tuer les cysticerques. On ne peut trouver meilleur procédé pour conserver des virus qui demeurent en vie dans des tissus larvaires et qui constituent un milieu de culture des plus favorables à leur développement.

*Institut Pasteur, Service des Rickettsioses
et Institut de Médecine Tropicale Prince-Léopold d'Anvers.*

BIBLIOGRAPHIE

- GIROUD (P.) et JADIN (J.). — Le virus des Bashi, son agent à la limite des Rickettsies, près du groupe de la psittacose, son épidémiologie. *Acad. Roy. Sci. Col., Classe Sci. Nat. et Méd.*, mémoire in-8°, nouvelle série, 1954, 1, fasc. V.
- GIROUD (P.) et JADIN (J.). — Pouvoir nécosant de souches situées à la limite inférieure des rickettsies (à côté de la psittacose) sur des tissus de culture. Pouvoir neutralisant de certains sérums, action des antibiotiques. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, 242, 3012.
- GIROUD (P.) et JADIN (J.). — L'importance du biotope est démontrée pour le poisson et leurs parasites par le comportement de captures faites dans un lac, à proximité d'un abattoir. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, 243, 686.
- GIROUD (P.) et JADIN (J.). — Comportement sérologique et isolement de souches *néo-rickettsiennes* chez des veaux en allaitement. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, 243, 721.

CRISES TRYPANOLYTIQUES ET VARIATIONS ANTIGÉNIQUES DE *TRYPANOSOMA GAMBIENSE* CHEZ LA SOURIS

Par HUGUETTE FROMENTIN (*)

On sait que dans les trypanosomoses expérimentales à forme chronique, les crises trypanolytiques sont suivies de rechutes.

Or, en 1937, LOURIE et O'CONNOR ont isolé de souris infectées par *Trypanosoma rhodesiense*, 22 souches de rechute correspondant à 13 types d'anticorps trypanolytiques différents. En outre, pour sept de ces souches, il y avait présence de deux types antigéniques différents et pour une huitième présence de trois types distincts. Qu'une souche de rechute puisse comprendre plus d'un type a été confirmé par les mêmes auteurs qui, après isolement et inoculation séparée de deux trypanosomes de la souche, ont montré que la postérité d'un des parasites était immunologiquement différente de la postérité de l'autre.

INOKI (1952) de son côté, a confirmé que les trypanosomes de rechute sont d'un type antigénique différent du type originel.

En outre INOKI et ses collaborateurs (1957) après étude des variations antigéniques d'une souche de *Trypanosoma gambiense* chez la souris, par l'épreuve dite « agglomération réaction », affirment, contrairement à l'opinion de LOURIE et O'CONNOR, que les trypanosomes de rechute présents chez la souris, à un jour donné, après traitement suppressif par le sérum humain, appartiennent tous au même type antigénique différent du type originel.

Nous avons repris la question en utilisant la méthode suivante :

a) une souris infectée par *Trypanosoma gambiense* « Eliane », est traitée par une dose unique subcurative de tryparsamide provoquant une disparition temporaire des parasites,

b) après rechute sanguine, la souris est sacrifiée (dans nos deux premières expériences l'animal a été sacrifié à la phase d'augmentation de la parasitémie, mais dans la troisième expérience, la souris a été sacrifiée alors que la parasitémie commençait à diminuer du fait du traitement),

c) le sang du cœur, le broyat du foie, le broyat de la rate et le broyat du cerveau de ces souris sont inoculés séparément, par voie péritonéale, à deux souris neuves (souris « sang », souris « rate », souris « foie » et souris « cerveau »),

(*) Séance du 8 juillet 1959.

d) un sérum anti est préparé avec six souris inoculées avec les seuls trypanosomes « sang » (ces souris ont été traitées par une dose unique, forte, de tryparsamide le 3^e jour après inoculation et leur sérum est récolté le 7^e jour après le traitement),

e) l'épreuve des agglutinines sur lames est alors pratiquée et les trypanosomes présents chez les souris « sang », « foie », « rate » et « cerveau » sont éprouvés vis-à-vis du sérum anti « sang ». Un mélange de sérums de souris normales sert de témoin.

Expérience I.

Une souris infectée par *Trypanosoma gambiense* « Eliane », de type antigénique P1 (souche entraînant la mort de l'animal en 4 à 11 jours suivant la richesse de l'inoculum), reçoit une dose unique de tryparsamide 48 heures après l'inoculation. Son sang est négativé pendant six jours et la rechute survient le 7^e jour après le traitement. Elle est sacrifiée le 8^e jour, alors que la parasitémie est assez forte : 1 trypanosome par champ (obj. 7, oc. 4). Des lots de deux souris neuves sont inoculés chacun avec le broyat du foie, le broyat de la rate, le broyat du cerveau et le sang. Un sérum anti, appelé P2, est préparé avec les trypanosomes « sang ». Il agglutine les trypanosomes de toutes provenances : sang, foie, rate, cerveau. Ces mêmes trypanosomes ne sont pas agglutinés par le sérum anti-P1 préparé avec la souche originelle d'inoculation.

Les trypanosomes de rechute provenant du sang, du foie, de la rate et du cerveau appartiennent donc tous au même type antigénique P2 différent de P1.

Expérience II.

La souris utilisée dans cette expérience est une souris inoculée avec les trypanosomes appartenant au type antigénique P2. Cette souris est traitée par la tryparsamide le 3^e jour après inoculation ; son sang est négativé pendant quatre jours. Le 5^e jour après traitement, il montre 3 trypanosomes par 25 champs. La souris est alors sacrifiée et l'on répète l'expérience précédente.

Les huit souris inoculées avec ces trypanosomes de rechute s'infectent dans les délais normaux. Un sérum anti est préparé avec les trypanosomes « sang » et ce sérum anti est appelé P3. Sa préparation demande, comme à l'ordinaire, dix jours. Lorsqu'il est disponible, la réaction d'agglutination est pratiquée sur les trypanosomes « sang » et les trypanosomes « rate » du 3^e passage et sur les trypanosomes « cerveau » du 2^e passage.

Ces trois séries d'agglutinations avec le sérum anti-P₃ sont positives ; par contre, ces trypanosomes ne sont pas agglutinés par les sérums anti-P₁ et P₂.

Quant à l'évolution de l'infection provoquée par les trypanosomes « foie », elle ne se déroula pas selon les normes habituelles : les deux souris inoculées avec le broyat de foie eurent une parasitémie fortement positive le 5^e jour ; un passage fut alors effectué sur deux souris qui ne furent pas examinées pendant les trois jours suivants. Le 4^e jour, l'une des souris mourut tandis que l'autre était négative (sans que l'on puisse affirmer qu'elle n'ait pas présenté de trypanosomes dans son sang les jours précédents) ; la parasitémie ne se manifesta que le 7^e jour. L'animal mourut le 15^e jour après une survie exceptionnellement longue.

La réaction d'agglutination fut pratiquée avec le sang infecté d'un des animaux des passages suivants et il fut constaté que le sérum anti-P₃ n'agglutinait pas les trypanosomes « foie », mais que le sérum anti-P₂ les agglutinait.

Les trypanosomes « foie » ont donc le même type antigénique que les trypanosomes originels.

Deux hypothèses sont à envisager : ou bien les trypanosomes présents dans le foie de la souris après rechute n'ont pas subi la même modification que les trypanosomes présents au même moment dans le sang, la rate et le cerveau, ce qui vérifierait les observations de LOURIE et serait en contradiction avec celles d'INOKE.

Ou bien les trypanosomes « foie » ont été, eux aussi, modifiés en type P₃ mais, lors du passage suivant, à l'occasion d'une crise trypanolytique qui serait passée inaperçue, ces trypanosomes type P₃ auraient fait retour au type P₂, c'est-à-dire au type même de leurs devanciers.

Cette explication confirmerait partiellement les observations d'INOKE (1952), qui affirme que les trypanosomes de rechute sur souris de passage, retournent toujours au type originel, quel que soit le type au départ. Une réserve cependant : les trypanosomes *gambiense* « Eliane », sur la souris, donnent constamment une trypanosomose aiguë, aucun cas de trypanosomose chronique n'a été observé sur cet animal depuis plus de trois ans.

Expérience III.

Au cours de cette troisième expérience, nous utilisons non pas le sang et les organes d'une souris en rechute parasitémique, mais ceux d'une souris à *T. gambiense* « Eliane » de type antigénique P₁, dont la parasitémie subit une forte diminution 24 heures après injection d'une dose unique de tryparsamide.

Les trypanosomes issus du sang, du foie et de la rate de l'animal sont maintenus par passages sur souris et un sérum anti est préparé sur des souris infectées par les trypanosomes « sang », soit P4 ce sérum anti.

Les réactions d'agglutination montrent que tous ces trypanosomes sont agglutinés par leur propre sérum anti-P4. Mais un contrôle ultérieur donne une agglutination positive des trypanosomes de type P1, maintenus sur souris, par le sérum anti-P4. P4 et P1 sont donc antigéniquement semblables ; il n'y a pas eu de variation de type en 24 heures et en l'absence de rechute.

Cette expérience est à rapprocher de celle d'INOKE qui ne constate la variation de type antigénique qu'aux 4^e ou 5^e jours après traitement et disparition à peu près totale des parasites.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Lorsque des trypanosomes infectant une souris sont soumis à l'action d'une dose de tryparsamide juste suffisante pour provoquer leur disparition temporaire, le changement de type antigénique est toujours évident, quelle que soit la date, sur les trypanosomes de rechute éprouvés après crise totale. Il interviendrait, d'après INOKE, vers les 4^e et 5^e jours suivant le traitement, même si celui-ci n'a pas amené une stérilisation complète du sang.

Mais même dans les cas où la crise est totale dans le sang circulant, on pourrait concevoir qu'il existe pour les trypanosomes demeurés dans les organes, un seuil, un espace de temps assez bref, où certains parasites ont déjà été modifiés et où les autres ne le sont pas encore. Dans ce cas, qui peut être celui des trypanosomes « foie » de la 2^e expérience, on pourrait isoler, à partir des divers organes, des lignées de trypanosomes dont les descendance respectives appartiendraient à deux ou plusieurs types antigéniques différents.

*Laboratoire des Instituts Pasteur
hors Métropole.*

BIBLIOGRAPHIE

- INOKE (S.), KITaura (T.), NAKABAYASHI (T.) et KUROGOCHI (H.). — Studies on the immunological variations in *Trypanosoma gambiense*: 1) A new variation system and a new experimental method. *Med. J. Osaka Univ.*, 1952, **3**, 357-371.
- INOKE (S.), NAKABAYASHI (T.), OSAKI (H.) et FUKUKITA (S.). — *Id.* 3) Process of the antigenic variation in mice. *Id.*, 1957, **7**, 731-743.
- LOURIE (E. M.) et O'CONNOR (R. J.). — A study of *T. rhodesiense* relapse strains *in vitro*. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1937, **31**, 319-339.

MÉMOIRES

LYSOTYPES DU BACILLE TYPHIQUE IDENTIFIÉS AU CAMBODGE

Par PIERRE NICOLLE et VALENTIN BRUMPT (*)

(avec la collaboration technique de

JACQUELINE BRAULT, JANINE MARTIN, ANNE-MARIE DU PLESSIS
et LAI-VAN-NGAU)

Au VII^e Congrès International de Microbiologie qui s'est tenu à Stockholm en août 1958, le Comité International de la Lysotypie Entérique a reconnu officiellement l'existence de 56 lysotypes de *Salmonella typhi*, c'est-à-dire 56 variétés de bacille typhique qui ne peuvent être distinguées les unes des autres qu'au moyen d'une série de 56 bactériophages dérivés, par adaptations spécifiques, d'un bactériophage unique, le phage Vi II de Craigie.

Ce sont : le lysotype A, le groupe B (3 lysotypes), le groupe C (9 lysotypes), le groupe D (7 lysotypes), le groupe E (9 lysotypes), le groupe F (2 lysotypes), les lysotypes G, H, J, K, le groupe L (2 lysotypes), les lysotypes M, N, O, T, 25, 26, 27, 28, 29, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 2 lysotypes japonais, enfin les lysotypes 40 et 42.

On sait que l'intérêt de la lysotypie du bacille typhique réside avant tout dans le fait que cette méthode donne à l'épidémiologiste chargé d'une enquête dans une région donnée, la possibilité de suivre à la trace la filiation des cas. Par là même, elle lui permet de remonter à la source unique ou aux sources multiples de l'infection. On peut ainsi mettre en œuvre les moyens appropriés pour limiter l'extension de chaque foyer de fièvre typhoïde et parfois même pour l'éteindre définitivement.

A l'échelle mondiale, la lysotypie renseigne sur les lysotypes présents dans chaque région du globe et sur leurs fréquences relatives. Elle montre qu'il y a des lysotypes ubiquitaires : ce sont généralement les lysotypes les plus communs en Europe, et des lysotypes exotiques qui sont rares ou inexistantes en Europe, mais fréquents dans certaines régions lointaines.

Les informations que donne cette méthode permettent ainsi de suivre les déplacements et les imbrications des grands mouve-

(*) Séance du 8 juillet 1959.

ments endémo-épidémiques de la fièvre typhoïde dans le monde.

En plusieurs occasions, l'un de nous, avec divers collaborateurs, a donné ici même les résultats de ses investigations concernant la distribution des lysotypes de *Salmonella typhi* dans plusieurs régions d'Afrique et d'Asie (1, 2). En outre, deux de nos publications dans ce *Bulletin* ont été consacrées à l'étude d'une variété inédite du lysotype C₁, la variété Centre Africaine (3) et d'un lysotype inédit, le lysotype 37, trouvé au Vietnam et officiellement reconnu par le Comité International de la Lysotypie Entérique (4).

Nous apportons aujourd'hui les résultats de l'étude de 258 souches de *S. typhi* isolées par l'un de nous (V. B.) au Cambodge en 1957, 1958 et 1959 (*).

Parmi ce lot relativement restreint de souches, nous avons identifié :

1) Quinze lysotypes officiels : A, B₂, D₁, D₂, E₁ (a), E₃, E₄, E₉, G, J, M, N, T, 29 et 37.

2) Trois lysotypes inédits, non encore reconnus officiellement : Saïgon 58.49, nouveau membre du groupe M ; Saïgon 52.1651, nouveau membre du groupe E et Cambodge 58.1092, nouveau membre du groupe J.

3) Trois groupes de souches non lysotypables par la méthode de CRAIGIE et FELIX.

a) Le groupe I + IV qui est formé de souches insensibles aux 56 préparations adaptées du phage Vi II. Il comprend certainement les lysotypes pour lesquels on réussira tôt ou tard à obtenir l'adaptation spécifique du phage Vi II et des souches qui resteront peut-être toujours réfractaires à toutes les tentatives d'adaptation (5).

Le groupe I + IV rend en épidémiologie les mêmes services qu'un lysotype, c'est-à-dire que, si un malade ou un porteur de germes dont le bacille appartient au groupe I + IV contamine plusieurs personnes, les bacilles de celles-ci appartiendront tous obligatoirement au même groupe.

b) A l'opposé du groupe I + IV, qui est réfractaire aux 56 phages de la lysotypie, le groupe des souches aliéno-sensibles est caractérisé par une sensibilité, en quelque sorte anarchique, à un grand nombre de préparations adaptées du phage Vi II. Ces réactions multiples empêchent de déceler quel est le phage spécifique ou le groupe de phages spécifiques des souches en question.

c) Le groupe des cultures Vi négatives qui ne peuvent pas être lysotypées puisque l'absence de l'antigène Vi rend impossible la

(*) Il s'agit de souches isolées par hémoculture ou coproculture à l'Institut de Biologie de Phnom-Penh, en dehors de toute enquête épidémiologique.

fixation des phages à la surface des bactéries et que sans fixation préalable, la bactériophagie ne peut pas avoir lieu.

Ces trois groupes de souches sont généralement hétérogènes dans leurs propriétés biochimiques (chimiotype I : action sur le xylose ; chimiotype II : pas d'action sur ce sucre) et lysogéniques (certaines souches sont lysogènes, c'est-à-dire qu'elles libèrent spontanément du bactériophage dans le milieu où elles se développent), tandis que d'autres doivent être considérées, au moins provisoirement, comme non lysogènes, parce qu'on n'a pas pu mettre en évidence du bactériophage dans leurs cultures.

Les souches de ces trois groupes isolées au Cambodge n'ont pas manqué de se conformer à la règle.

FRÉQUENCE DES LYSOTYPES ET DES GROUPES AU CAMBODGE

Les pourcentages de fréquence des lysotypes officiels et inédits et ceux des trois groupes de souches non lysotypables rencontrés au Cambodge ont été les suivants :

Souches aliéno-sensibles : 38 souches, soit 14,72 0/0 des 258 souches étudiées, dont 33 appartenaient au chimiotype I (86,84 0/0 des 38 souches) et 5 au chimiotype II (13,15 0/0).

Lysotype D₂ (CRAIGIE et YEN, 1938) : 27 souches, soit 10,46 0/0. Toutes appartenaient au chimiotype I.

Lysotype G (CRAIGIE et YEN, 1938) : 27 souches également, soit 10,46 0/0. Toutes appartenaient au chimiotype I.

Groupe I + IV (souches non typables, CRAIGIE et FELIX, 1947 ; FELIX, 1955) : 26 souches, soit 10,07 0/0 dont 25 donnaient les réactions du chimiotype I (96,15 0/0) et 1 celles du chimiotype II (3,84 0/0).

Lysotype M (CRAIGIE, 1940) : 24 souches, soit 9,30 0/0. Toutes appartenaient au chimiotype II, comme c'est la règle pour ce lysotype comme nous avons pu le constater pour plus de 300 souches provenant du Vietnam, du Pérou, du Japon, de Cuba, du Canada et des Etats-Unis.

Lysotype E₉ (E. S. ANDERSON, 1956) : 18 souches, soit 6,90 0/0, toutes du chimiotype I.

Lysotype E₁ variété a ()* (CRAIGIE et YEN, 1938) : 17 souches, soit 6,58 0/0, toutes du chimiotype I.

(*) H. BRANDIS a subdivisé le lysotype E₁ en 2 sous-types suivant que le phage Vi VII agit (sous-type a) ou n'agit pas (sous-type b) (Zbl. Bakter., I. Orig., 1955, 162, 223).

Lysotype J (CRAIGIE et YEN, 1938) : 16 souches, soit 6,20 o/o, toutes du chimiotype I.

Lysotype A (CRAIGIE et YEN, 1938) : 14 souches, soit 5,42 o/o. Ce lysotype est souvent hétérogène dans ses propriétés biochimiques et dans ses propriétés lysogéniques. Mais toutes les souches cambodgiennes que nous avons eu l'occasion d'isoler appartenaient au chimiotype I et aucune ne nous a paru lysogène.

Avec M. PAVLATOU et G. DIVERNEAU (6), puis avec G. DIVERNEAU et J. BRAULT (7), l'un de nous (P. N.) est parvenu à subdiviser, par une lysotypie complémentaire, le lysotype A, fréquent en Europe et en Afrique, en 9 sous-types. Les 14 souches du Cambodge ont toutes donné les réactions du sous-type Tananarive qui, malgré sa désignation exotique, est le sous-type du lysotype A le plus répandu dans le monde.

Lysotype 37 (NICOLLE et BRAULT, 1956) : 12 souches, soit 4,65 o/o. Toutes du chimiotype I. Ce lysotype, découvert en 1955 par l'un d'entre nous avec J. BRAULT (4) parmi des cultures isolées au Vietnam, n'avait jamais été rencontré ailleurs par nous-mêmes, ni par d'autres auteurs. Sa présence au Cambodge en nombre encore relativement important montre que son aire géographique est plus étendue qu'il n'apparaissait tout d'abord. Il ne serait pas impossible qu'on le trouvât dans tout l'Extrême-Orient et peut-être même de l'autre côté de l'Océan Pacifique, sur la côte occidentale de l'Amérique du Sud comme on l'a constaté pour le lysotype M.

Groupe des souches Vi négatives : 9 souches, soit 3,48 o/o dont 3 étaient du chimiotype I (33,33 o/o de ces souches) et 6 du chimiotype II (66,66 o/o).

Un premier lysotype inédit, appartenant au groupe E, Saigon 52.1651 (NICOLLE et BRAULT, 1959) : 6 souches, soit 2,32 o/o, toutes du chimiotype I.

Un second lysotype inédit, appartenant au groupe J, Cambodge 58.1092 (NICOLLE et BRAULT, 1959) : 6 souches, soit 2,32 o/o, toutes du chimiotype I.

Lysotype D₁ (CRAIGIE et YEN, 1938) : 5 souches, soit 1,90 o/o, toutes du chimiotype I.

Lysotype 29 (BORMAN, 1950) : 4 souches, soit 1,55 o/o, toutes du chimiotype I.

Lysotype N (FELIX, 1943) : 3 souches, soit 1,16 o/o, toutes du chimiotype I.

Lysotype E₃ (DESPLANEAU, 1945) : 2 souches, soit 0,77 o/o, toutes du chimiotype I.

Un troisième lysotype inédit du groupe M, Saigon 58.49 (NICOLLE et DIVERNEAU, 1959) : 1 souche, soit 0,38 o/o donnant les réactions du chimiotype II comme les 2 premiers membres du groupe M.

Lysotype B₂ (CRAIGIE et YEN, 1938) : 1 souche, soit 0,38 o/o donnant les réactions du chimiotype II.

Lysotype E₄ (DESRANLEAU, 1947) : 1 souche, soit 0,38 o/o donnant les réactions du chimiotype I.

Lysotype T (FELIX, 1943) : 1 souche, soit 0,38 o/o donnant les réactions du chimiotype I.

DISCUSSION

Avec toute la réserve qu'il convient d'observer pour un nombre de souches relativement peu important, on peut admettre que la distribution des lysotypes de *S. typhi* au Cambodge est assez voisine de celle que nous avons trouvée au Vietnam au cours d'une étude portant sur un nombre de souches beaucoup plus considérable.

Certains lysotypes ubiquitaires qui, comme nous l'avons dit, sont communs en Europe, se rencontrent aussi au Cambodge, mais moins fréquemment. Il en est ainsi pour les lysotypes A (5,42 o/o des souches cambodgiennes), B₂ (0,38 o/o), D₁ (1,90 o/o), E_{1a} (6,58 o/o), N (1,16 o/o), T (0,38 o/o).

Au contraire, plusieurs lysotypes exotiques ne sont pas rares au Cambodge : D₂ (10,46 o/o), E₉ (6,90 o/o), G (10,46 o/o), J (6,20 o/o), M (9,30 o/o), 37 (4,65 o/o).

L'image lysotypique du Cambodge est donc bien différente des images lysotypiques de la plupart des pays d'Europe, d'Afrique et d'Amérique du Nord. Elle se rapproche de celles du Vietnam et de certains pays situés sur la côte Est de l'Amérique du Sud.

La présence du lysotype 37 (12 souches), jusqu'à présent identifié seulement au Vietnam, est intéressante à souligner.

D'autres lysotypes comme le E₃ (0,77 o/o) et le E₄ (0,38 o/o) sont assez rares au Cambodge, mais ils sont rares aussi au Vietnam et on ne les rencontre presque pas dans les autres pays où la lysotypie est pratiquée.

Enfin, le groupe I + IV, comme au Vietnam et particulièrement en Cochinchine, est assez fréquent au Cambodge (10,07 o/o). Ce groupe est une véritable mine de nouveaux lysotypes. C'est à partir de lui que nous avons pu découvrir les lysotypes inédits que nous avons mentionnés plus haut.

CONCLUSIONS

Les lysotypes et groupes bactériophagiques de *Salmonella typhi* identifiés parmi 258 souches isolées au Cambodge sont, par ordre de leurs fréquences décroissantes : le groupe des souches aliéno-sensi-

bles (14,72 o/o) ; le lysotype D₂ (10,46 o/o), le lysotype G (10,46 o/o), le groupe I + IV (10,07 o/o), le lysotype M (9,30 o/o), le lysotype E₉ (6,90 o/o), le lysotype E_{1a} (6,58 o/o), le lysotype J (6,20 o/o), le lysotype A (5,42 o/o), le lysotype 37 (4,65 o/o), le groupe des souches Vi négatives (3,48 o/o), un lysotype inédit du groupe E (Saigon 52.1651) (2,32 o/o), un lysotype inédit du groupe J (Cambodge 58.1092) (2,32 o/o), le lysotype D₁ (1,90 o/o), le lysotype 29 (1,55 o/o), le lysotype N (1,16 o/o), le lysotype E₃ (0,77 o/o), un lysotype inédit du groupe M (Saigon 58.49) (0,38 o/o), le lysotype B₂ (0,38 o/o), le lysotype E₄ (0,38 o/o), le lysotype T (0,38 o/o).

BIBLIOGRAPHIE

1. NICOLLE (P.), FOURNIER (J.), KIRSCH (P.), DE LAJUDIE (P.), BRYGOO (E.), SOUVEINE (G.) et VOELCKEL (J.). — *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, **46**, 665.
2. VAN OYE (E.) et NICOLLE (P.). — *Bull. Soc. Path. exotique*, 1953, **46**, 48.
3. NICOLLE (P.), VAN OYE (E.), CROCKER (C. G.) et BRAULT (J.). — *Bull. Soc. Path. exotique*, 1955, **48**, 492.
4. NICOLLE (P.), CHAMBON (L.), VAN AI (N.) et BRAULT (J.). — *Bull. Soc. Path. exotique*, 1956, **49**, 793.
5. NICOLLE (P.), DIVERNEAU (G.) et DU PLESSIS (A. M.). — *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 198.
6. NICOLLE (P.), PAVLATOU (M.) et DIVERNEAU (G.). — *Ann. Inst. Pasteur*, 1954, **87**, 493.
7. NICOLLE (P.), DIVERNEAU (G.) et BRAULT (J.). — *Bull. Res. Council of Israel*, 1958, **7 E**, 89.

RÉACTION DE FIXATION D'HÉMATIES EN CULTURES DE CELLULES INFECTÉES DE VARIOLE

Par JEAN VIEUCHANGE (*)

L'addition d'hématies de certaines espèces animales, à des cultures cellulaires infectées de virus grippal est suivie de la fixation de ces hématies sur les cellules infectées (VOGEL et SHELOKOV, 1957). Ce phénomène de fixation des hématies à la surface des cellules ou hémadsorption ainsi que l'ont dénommé VOGEL et SHELOKOV a été également observé dans les cultures de cellules infectées de virus

(*) Séance du 8 juillet 1959.

vaccinal (SHELOKOV, VOGEL et CHI, 1958 ; SOLOVIEV et MASTUKOVA, 1958 ; VIEUCHANGE, 1959 ; DRIESSEN et GREENHAM, 1959). En dehors d'une brève référence faite par SOLOVIEV et MASTUKOVA (1958), il ne semble pas qu'en ce qui concerne le virus variolique, la réaction de fixation d'hématies ait fait l'objet d'une étude particulière.

Après avoir recherché si les hématies sensibles aux hémagglutinines vaccinale et variolique étaient les mêmes que les hématies aptes à se fixer sur les cellules infectées de variole, nous avons tenté de préciser les caractères de cette fixation, selon le moment de l'infection variolique et les lésions cellulaires causées par le virus. Enfin, nous avons étudié l'action empêchante des sérums antivaccinaux.

TECHNIQUE

Souches cellulaires. — Nous avons utilisé trois souches cellulaires.

1^o La souche HeLa d'origine humaine, de caractère initial néoplasique (GEY, COFFMAN et KUBICEK, 1952 ; SCHERER, SYVERTON et GEY, 1953).

2^o Souche RH de rein humain, de caractère initial normal (*).

3^o Souche RB₁ de rein de bovidé, de caractère initial normal (DE BRION et J. GRUEST, 1957).

Les essais ont été effectués, d'une part, dans des tubes ordinaires permettant l'examen direct des cultures au microscope ; d'autre part, dans des tubes comportant une lamelle qui pouvait être fixée et colorée (May-Grünwald-Giemsa) au moment choisi.

Virus. — La souche de virus variolique provenait de l'Institut Pasteur d'Iran (BOUÉ et BALTAZARD, 1956 ; BALTAZARD, BOUÉ et SIADAT, 1958 (**). Nous avons précédemment précisé l'action de cette souche de virus variolique en culture de cellules (VIEUCHANGE, DE BRION et GRUEST, 1958).

Sérums antivaccinaux. — Des sérums de lapins immunisés contre la neurovaccine ont été utilisés dans les réactions d'empêchement.

Hématies. — 0 ml. 2 (ou 0 ml. 5 lorsqu'il s'agissait de tubes à lamelle) d'une suspension à 0,5 0/0 soit d'hématies de poulet, soit d'hématies de cobaye, étaient introduits au moment choisi dans le tube de cultures préalablement vidé de son milieu nutritif.

(*) Transmise par M. le professeur MAGRASSI à qui nous adressons nos plus vifs remerciements.

(**) Nous renouvelons nos remerciements à MM. BALTAZARD, BOUÉ et SIADAT qui nous ont envoyé cette souche.

EXPÉRIENCES ET RÉSULTATS

I. — *Recherche du pouvoir hémagglutinant des milieux nutritifs des cultures cellulaires infectées de virus variolique.*

On sait que les suspensions de membranes chorio-allantoïdiennes d'embryon de poulet infectées de variole ou de vaccine ont le pouvoir d'agglutiner les hématies de certains poulets (CLARK et NAGLER, 1943).

Nous avons recherché le pouvoir hémagglutinant des milieux nutritifs des cultures cellulaires infectées par ces virus. Sans discuter la présence éventuelle de substances inhibitrices de l'hémagglutination dans les milieux de culture, nous indiquerons brièvement qu'avec les milieux nutritifs de cultures cellulaires infectées, la réaction d'hémagglutination donnait pratiquement toujours des résultats négatifs. Dans les divers essais que nous avons effectués, c'est seulement à la concentration pure que certains milieux de cultures ont parfois donné l'ébauche d'une hémagglutination.

II. — *Hématies fixées par les cellules infectées.*

Les essais que nous avons effectués avec les hématies de cobaye, les hématies d'embryon de poulet et les hématies de poulet non sensibles à l'hémagglutinine vaccinale ou variolique ont tous donné des résultats négatifs. Seules les hématies de poulet sensibles à l'hémagglutinine vaccinale ou variolique ont été fixées par les cellules infectées de variole dans les conditions précisées ci-après.

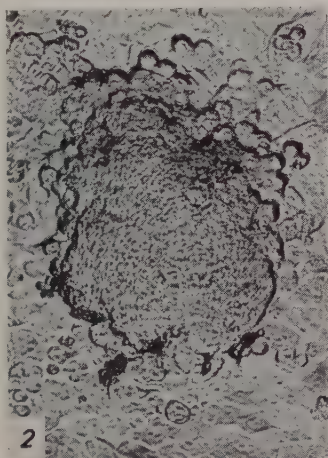
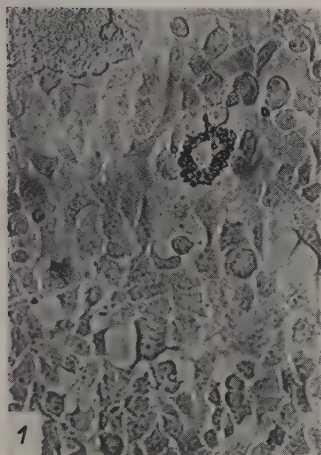
III. — *Caractères de la fixation des hématies de poulet.*

Nous avons étudié les caractères de cette fixation selon le moment de l'introduction des hématies dans les cultures : les hématies ont été introduites le 1^{er}, 2^e, 3^e ou 4^e jour après l'inoculation du virus.

Le nombre de cellules ou de foyers infectieux fixant les hématies dépendait du moment de l'infection et plus celle-ci se développait, plus la fixation des hématies était importante. En outre, les caractères de la fixation étaient les mêmes, que les hématies aient été introduites le 2^e, 3^e ou 4^e jour après l'inoculation, ou qu'elles l'aient été dès la 24^e heure.

Nous insisterons particulièrement sur la fixation précoce des hématies. Dans ce cas, la réaction permet en effet de déceler l'atteinte

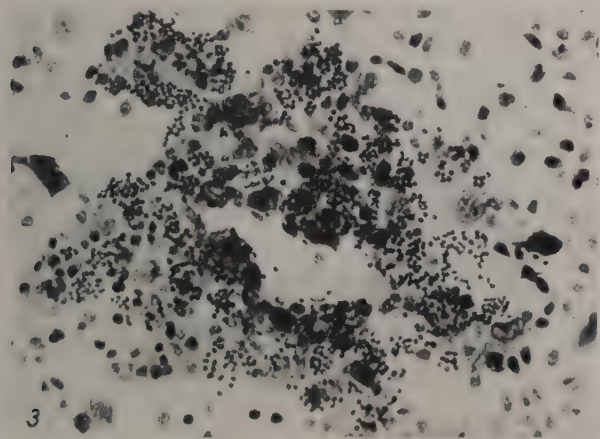
Fixation d'hématies de poulet sur cellules infectées de virus variolique.



Cellules de la souche RB₁ (rein de bovidé) ; examen direct (faible grossissement).

Fig. 1. — Couronne d'hématies autour d'une cellule.

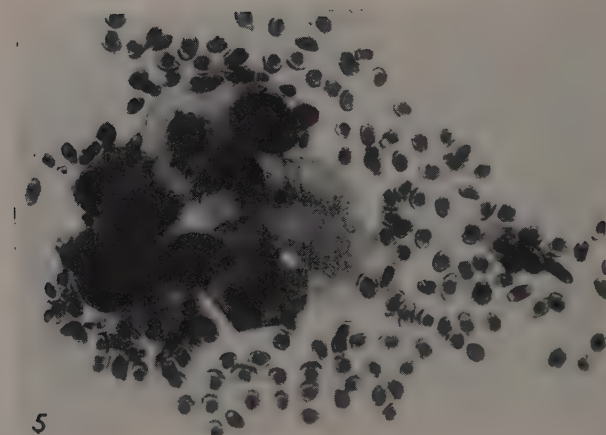
Fig. 2. — Fixation d'hématies sur les contours d'un bourgeon prolifératif.



Cellules de la souche HeLa ; après coloration.

Fig. 3. — Fixation d'hématies sur un foyer infectieux (faible grossissement).

Fixation d'hématies de poulet sur cellules infectées de virus variolique.



Cellules de la souche HeLa ; après coloration.

Fig. 4. — Fixation d'hématies sur cellules ne présentant pas de lésions (fort grossissement).

Fig. 5. — Fixation d'hématies sur amas de cellules en voie de nécrose (fort grossissement).

des cellules par le virus avant toute altération morphologique. Dans un de nos essais (Essai I) effectué avec les cellules HeLa, à la 24^e heure après l'inoculation de $3,8 \times 10^4$ unités infectieuses, ni l'examen microscopique direct des tubes, ni celui des lamelles après coloration, ne permettait de déceler la présence d'altérations cellulaires. Et cependant, après addition d'hématies, on observait une fixation de celles-ci sur des cellules dont la morphologie était en tous points comparable à celle des cellules témoins non infectées. Les hématies étaient fixées soit sur le pourtour entier de la cellule, prenant alors l'aspect d'une couronne formée de 1 à 3 rangées d'hématies, soit sur un segment de la membrane cellulaire, soit sur la surface de la cellule, recouvrant celle-ci entièrement ou en partie.

Au 4^e jour après l'inoculation, la nappe cellulaire était réduite à des groupes de cellules altérées ou à des cellules isolées plus ou moins altérées : fait remarquable, les cellules non altérées avaient fixé un plus grand nombre d'hématies que les cellules nécrosées : autour et à la surface des cellules non altérées, il y avait fixation intense d'hématies, alors que les cellules nécrosées ne présentaient qu'une ou deux rangées d'hématies. Dans la nappe cellulaire ou ce qu'il en restait, quelques rares inclusions du type Corps de Guarnieri ont été observées : les cellules qui contenaient des inclusions n'avaient d'ailleurs pas fixé d'hématies.

Dans un autre essai (Essai IV) effectué avec les cellules de la souche RB₁ (rein de bovidé) et avec une dose de virus identique, il a été possible de déceler sur les préparations colorées la présence de Corps de Guarnieri dans un plus grand nombre de cellules, et cela aussi bien à la 24^e heure qu'à la 48^e après l'inoculation. Après l'addition d'hématies, celles-ci se fixaient soit sur des cellules morphologiquement normales, soit sur quelques cellules à inclusions. De plus, une bonne proportion des cellules à inclusions ne fixaient pas d'hématies.

Quelles que soient les souches cellulaires, on observe également à l'examen microscopique direct, une fixation d'une quantité plus ou moins grande d'hématies sur les lésions focales varioliques du type bourgeons prolifératifs (Pl. I, fig. 2).

Toutefois, dans certains tubes, après addition d'hématies, il est possible de déceler la présence simultanée de bourgeons prolifératifs dont les uns ont fixé des hématies, les autres, pas.

Il apparaît donc que la fixation des hématies précède l'apparition des lésions morphologiques cellulaires dues à l'action du virus : qu'il s'agisse des inclusions protoplasmiques ou des processus de dégénérescence cellulaire.

Aucune fixation d'hématies n'a été observée sur les cultures de cellules témoins non infectées.

IV. — *Action empêchante des immun sérums antivaccinaux.*

Le caractère spécifique de la fixation des hématies sur cellules infectées de variole a été mis en évidence par l'action empêchante des immun sérums antivaccinaux (*).

Dans un des essais (Essai III) effectué avec des cellules de la souche RB₁ (rein de bovidé), les sérums de lapin neuf n'avaient aucune action empêchante sur la fixation des hématies. Par contre, une dose d'immun sérum ne protégeant qu'incomplètement les cellules contre l'action du virus, empêchait complètement la fixation des hématies sur les cellules infectées, même dans le cas où l'immun sérum était introduit une heure après le virus.

De plus, dans un autre essai (Essai IV) effectué avec les cellules de la souche RB₁ (rein de bovidé), l'introduction d'immun sérum, le troisième jour après l'inoculation de virus et 30 minutes avant l'addition des hématies, suffisait à empêcher la fixation de celles-ci sur les cellules infectées. Par contre, le sérum normal introduit dans les mêmes conditions, n'avait pas cette action empêchante.

CONCLUSIONS

Des hématies de poulet sensibles à l'hémagglutinine vaccinale ou variolique introduites dans des cultures de cellules infectées de virus variolique se fixent électivement sur les cellules infectées.

Cette fixation des hématies s'observe dès la 24^e heure sur des cellules infectées dont la morphologie observée au microscope directement au faible grossissement ou après coloration à des grossissements plus forts, est absolument comparable à celle des cellules témoins non infectées.

De plus, les lésions cytopathogènes dues à l'action du virus variolique au cours de l'infection cellulaire, sont en général soulignées par la fixation des hématies sur les cellules lésées.

Cette fixation des hématies est empêchée par les immun sérums spécifiques.

*
* *

Nous remercions Mlle E. DE LALUN, aide-technique, et Mlle C. DELÉVACQUE, secrétaire, pour toute l'aide donnée au cours du travail.

Institut Pasteur.

(*) Rappelons que le virus variolique et le virus vaccinal ont les mêmes caractères antigéniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALTAZARD, (M.), BOUÉ (A.) et SIADAT (H.). — Etude du comportement du virus de la variole en cultures de tissus. *Ann. Inst. Pasteur*, 1958, **94**, 560-570.
2. BOUÉ (A.) et BALTAZARD (M.). — Culture du virus de la variole sur cultures de tissus. *C. R. Acad. Sciences*, 1956, **243**, 1176.
3. DE BRION (G.) et GRUEST (J.). — Isolement et maintien *in vitro* d'une souche essentiellement constituée de cellules épithéliales et obtenue à partir d'un rein de bovidé. *Ann. Inst. Pasteur*, 1957, **92**, 426.
4. CLARK (E.) et NAGLER (F.). — Hæmagglutination by viruses. The range of susceptible cells with special reference to agglutination by vaccinia virus. *Aust. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 1943, **21**, 103-106.
5. DRIESSEN (J.) et GREENHAM (L.). — Hæmadsorption in vaccinia-infected tube tissue cultures. *Archiv f. Virusforschung*, 1959, **9**, 45-55.
6. GEY (G.), COFFMAN (W.) et KUBICEK (M.). — Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. *Cancer Research*, 1952, **12**, 264-265.
7. SCHERER (W.), SYVERTON (J.) et GEY (G.). — Studies on the propagation *in vitro* of poliomyelitis viruses. IV. Viral multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix. *J. Exp. Med.*, 1953, **97**, 695-710.
8. SHELOKOV (A.), VOGEL (J.) et CHI (L.). — Hæmadsorption (adsorption hæmagglutination) test for viral agents in tissue culture with special reference to influenza. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1958, **97**, 802-809.
9. SOLOVIEV (V.) et MASTUKOVA (Y.). — Concerning the methods of titration of vaccine virus, smallpox virus and of the neutralizing antibodies. *Voprosi Virusologii*, 1958, **6**, 342-346.
10. VIEUCHANGE (J.). — Fixation d'hématies sur cellules cultivées *in vitro* infectées de vaccine. *C. R. Acad. Sciences*, 1959, **248**, 157-159.
11. VIEUCHANGE (J.), DE BRION (G.) et GRUEST (J.). — Virus variolique en cultures de cellules. *Ann. Inst. Past.*, 1958, **95**, 681-693.
12. VOGEL (J.) et SHELOKOV (A.). — Adsorption-hæmagglutination for influenza virus in monkey kidney tissue culture. *Science*, 1957, **126**, 358-359.

A PROPOS DE DEUX CAS DE MÉLIOÏDOSE

Par BESSEIGE, CORNET, TRAPET, RIGAUD et MAURY (*)

Affection en pleine évolution tant sur les plans cliniques et épidémiologiques que bactériologiques, encore mal connue au point qu'on a pu dire que « la définition de cette maladie est encore uniquement

(*) Séance du 8 juillet 1959.

bactériologique », la mélioïdose se présente le plus souvent sous une forme localisée après une période septicémique.

Nous voudrions rappeler tout d'abord une observation d'abcès du poumon au cours d'une mélioïdose confirmée, traitée par antibiothérapie et exérèse pulmonaire localisée. Cette observation a été présentée à la Société de Médecine Militaire Française le 8 mars 1956 par deux d'entre nous, mais n'a jamais été publiée.

Soldat K... 2^e classe du B. I. L. 27. — Jeune Laotien blessé le 1^{er} juin 1954 en opération au Laos, atteint d'une « fracture ouverte du bras droit par éclat de mortier ».

Le 2-6-1954. — Evacuation sur l'hôpital « Médecin Général Roques » à Saigon où il entre en chirurgie pour :

- Mauvais état général,
- Plaie de mauvais aloi,
- Pyrexie à 39° T.

L'hémogramme montre :

G. R. = 2.490.000 ; G. B. = 14.400 ; P. N. = 70 0/0 ; P. E. = 1 0/0 ; L. = 24 0/0 ; M. = 3 0/0 ; V. S. H. 116/148.

L'urée est à 0 g. 35, la glycémie est à 0,88 et la B.-W. est négative. Institution d'un traitement à la chloromycétine (2 g. par jour).

Le 17-4-1954. — *Abcès chaud de la face externe de la cuisse gauche.*

Incision de l'abcès et issue d'un pus crémeux avec quelques gros grumeaux.

Le 18-5-1954 à 18 heures, hémorragie importante du moignon, garrot inefficace, compression manuelle, ligature du tronc brachial sous anesthésie générale. Existence d'une hémorragie en nappe. Très mauvais état général, teint subictérique, abondance de pus au niveau du moignon. Au niveau de l'abcès incisé le 17-6-1954, issue d'une sérosité louche. Hémoculture.

Le 23-6-1954. — Bacille de Whitmore dans le pus de l'abcès de la cuisse, bacille de Whitmore dans l'hémoculture.

Le malade est transféré en « Médecine ».

A son entrée dans le service de « Médecine », malade en très mauvais état général. Anémique, toujours subictérique (pyrexie à 38°5).

La radiographie pulmonaire montre une opacité dense située dans le lobe supérieur droit avec volumineuse image hydro-aérique anfractueuse. Nombreux crachats purulents. A l'examen bactériologique, présence de staphylocoques pathogènes sensibles à la chloromycétine. Un traitement par la tifomycine à forte dose (5 g. par jour), complexe B Vitascorbol-Hépagyl est institué.

Le 26-6-1954. — Le séro-diagnostic de Whitmore donne une agglutination 1/160. L'hémoagglutination est de +++ au 1/4 ; ++ au 1/8 ; ++ au 1/16. La fixation du complément est de +++ au 1/16, ++ au 1/32.

Le 6-7-1954. — Le traitement par la tifomycine est poursuivi. Il lui a été adjoint 1 g. de streptomycine par jour à la suite d'un antibiogramme portant sur un pyocyanique révélé par les urocultures. L'état général reste médiocre.

L'anémie est très importante (globules rouges, 1.000.000). Il est prescrit alors des transfusions journalières de sang isogroupe et un traitement

complémentaire par B₁₂ (1.000 J par jour). La température se normalise.

Le 19-7-1954. — Accès fébrile brutal pseudo-palustre avec frissons. Température à 40°; céphalées, prostration. Une recherche d'hématozoaires sur lame s'avère négative. Une nouvelle hémoculture montre de nouveau la présence d'un bacille de Whitmore très sensible à la chloromycétine.

Le 20-7-1954. — La température est redevenue normale. Au traitement prescrit (tifomycine, streptomycine) on ajoute une série d'aérosols de soframycine.

A partir de cette période la température se maintiendra autour de 37°. L'état général s'améliore de jour en jour. La radiographie permet de suivre le nettoyage de l'image de condensation parenchymateuse entourant l'image hydro-aérique du lobe supérieur droit. Disparition du niveau liquidien existant dans cette cavité et nettoyage des opacités trabéculonodulaires, avec hyperclarté suspecte, existant dans le champ pulmonaire gauche, images en faveur d'une localisation contre-latérale.

Le 7-8-1954. — Le traitement par les antibiotiques est arrêté. Le malade, depuis son entrée à l'hôpital, a absorbé 250 g. de *tifomycine per os* et il a reçu 30 g. de *streptomycine* intramusculaire. Douze séances d'aérosols de soframycine ont été faites.

L'hélogramme, le retour à la normale de la vitesse de sédimentation confirment l'amélioration de l'état général qui s'avère spectaculaire. Le malade a repris une dizaine de kilos. Les radiographies se sont normalisées sauf au niveau du lobe supérieur droit où une tomographie objective toujours la persistance de perte de substance.

A partir de cette période, avec un état général excellent sous l'influence de médications polyvitaminiques banales le malade est laissé au repos. Il voit sa courbe de poids s'élever sans aucun incident fébrile et le 13-11-1954, il est transféré au service de « Chirurgie Thoracique » en vue d'une intervention sur la cavité résiduelle existant dans son lobe supérieur droit, perte de substance qui semble n'avoir aucune tendance au comblement. Toutes les bacilloscopies en série ont été négatives après tubage et homogénéisation. Plusieurs cultures ont montré l'absence de B. K.

Le 16-11-1954. — De nouvelles tomographies montrent la persistance d'une volumineuse perte de substance avec maximum de netteté sur les plans 5-6 et 7.

Le 30-11-1954. — Intervention chirurgicale. Exérèse des segments postérieur et apical du lobe supérieur droit (Professeur CORNET).

Pièce d'exérèse. — La cavité est du volume d'une orange, parois minces, souples, si bien qu'elle s'aplatit quand on la pose sur la table. A l'ouverture, la surface est anfractueuse avec des logettes tendues de cordages; le tout est tapissé d'une surface lisse et brillante, ressemblant à un épithélium, deux ou trois plus volumineux cordages ou plans, traversent ainsi la cavité sans qu'on sache à quoi ils correspondent macroscopiquement. L'ensemble fait cependant penser à un processus infectieux très agressif ayant détruit et disséqué le parenchyme.

Un fragment est prélevé pour examen anatomo-pathologique, le reste de la pièce est envoyé au laboratoire pour prélèvement de germes et de cultures.

Examen anatomo-pathologique. — (Médecin-Commandant DESTOMBES de l'Institut Pasteur).

— *Macroscopiquement*: cavité à paroi lisse soulevée par des tractus et même des bandes tissulaires formant parfois des ponts à travers la cavité.

— *Histologiquement*: cavité rétractée, à revêtement épithélial de type bronchique cilié reposant sur un chorion épais, fibreux, bien vascularisé, en réaction inflammatoire chronique, lympho-histio-plasmocytaire. Quelques polynucléaires.

Absence de structure spécifique.

Ancien abcès à parois épithélialisées (mélioidose).

Le 2-12-1954. — Pneumothorax résiduel. Ponction-aspiration. Plusieurs ponctions-aspirations sont effectuées par la suite. La température redevient normale en dix jours, la réexpansion du lobe supérieur se fait lentement mais sans aucun incident et le 19-2-1955, K... quitte l'hôpital « Roques » en excellent état général. Il est transféré à l'hôpital de Vientiane en vue de sa réforme définitive.

*
* * *

En résumé, nous avons eu à traiter un malade entré sous l'étiquette chirurgicale de « blessé du membre supérieur », désarticulé en urgence au cours de son passage en « Antenne chirurgicale », malade qui a présenté dans les jours qui ont suivi son entrée à l'hôpital, un état septicémique au cours duquel l'hémoculture a mis en évidence le bacille de Whitmore.

Ce blessé dont la plaie opératoire semblait devoir évoluer de façon désastreuse, a présenté une localisation secondaire de sa septicémie à bacille de Whitmore, au niveau de la cuisse et une localisation pulmonaire sous forme d'un abcès du poumon du lobe supérieur droit. Malheureusement des difficultés matérielles banales ne nous ont pas permis de mettre en évidence le bacille de Whitmore dans les crachats de ce malade où, par contre, le bacille pyocyanique a été trouvé régulièrement.

Traité par les antibiotiques, le malade a fait, en pleine apyrexie, après avoir absorbé 175 g. de chloromycétine, une nouvelle poussée septicémique brutale mais fugace, avec hémoculture positive au bacille de Whitmore. Cette nouvelle poussée septicémique alors que le malade ne présentait plus, comme localisation secondaire, qu'une image radiologique d'abcès du poumon, nous a fait penser que le clapier, le gîte bactérien, se trouvait à cet endroit et a orienté notre thérapeutique vers une intervention d'exérèse.

Poursuivant les antibiotiques, on est arrivé à maintenir le malade dans une apyrexie suffisante pour que, l'état général s'étant amélioré de façon satisfaisante, le chirurgien puisse intervenir sur la cavité pulmonaire résiduelle.

Après des suites opératoires banales, le malade a vu alors son état évoluer de façon spectaculaire et a regagné, guéri, son pays où il mène actuellement une vie normale.

Nous rappelons les différents examens de laboratoire faits par le Médecin-Capitaine Brès, qui peuvent se résumer ainsi :

Les hémocultures en date des 17-6-1954 et 19-7-1954 ont, seules, permis d'isoler le bacille de Whitmore ;

Tous les autres examens : crachats, coprocultures, urocultures, prélèvement de gorge, pus d'abcès du moignon, ont montré des germes divers.

Staphylopathogène, pyocyanique, *Proteus morgani*. Cependant le bacille de Whitmore a été retrouvé en association avec un staphylopathogène dans l'abcès de la jambe le 17-6-1954.

L'autre observation concerne un commerçant hindou de 55 ans.

R... entre à l'hôpital avec le diagnostic de :

- complications rhumatismales,
- diabète ancien.

L'affection actuelle aurait débuté il y a environ deux mois, mais aurait pris un caractère de gravité depuis quinze jours seulement, au moment où apparaît une douleur du coude droit, puis une gêne fonctionnelle et, enfin, une importante tuméfaction. Il a été traité par cortancyl et antibiotiques (terramycine et tifomycine) sans résultat appréciable.

Hospitalisation en médecine le 29-10-1957.

A son entrée, il est fébrile (température rectale : 38°2). Il est très asthénisé. Il a le hoquet et présente un certain degré de prostration. On est frappé par son teint terreux, d'infecté, une langue rose-carminé avec des flocons type muguet, un œdème blanc, prenant le godet au niveau des chevilles. Les conjonctives ne sont pas décolorées et on ne note pas de subictère.

Les poumons vibrent, respirent normalement. L'auscultation montre en arrière à la base gauche quelques râles humides chez un malade qui ne tousse pas et ne crache pas.

Le rythme cardiaque est régulier (70 pulsations/minute). Les bruits du cœur sont normaux. La tension artérielle à 14/7 et le pouls radial vibrant.

Le foie est dans les limites normales et non douloureux à l'ébranlement. La rate n'est ni percutable ni palpable. L'abdomen est souple.

L'examen neurologique ne montre aucun trouble de la motilité ; le rachis est souple. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis au niveau des deux membres inférieurs, par contre sont trouvés les réflexes crémasteriens, cutanés abdominaux. Le tonus musculaire est normal.

L'exploration de l'appareil uro-génital s'avère négative.

L'atteinte articulaire est seulement localisée au coude droit : celui-ci est augmenté de volume, très chaud. La peau est tendue, luisante. Il y a un œdème douloureux qui remonte jusqu'à la hauteur du mi-bras et qui atteint en bas le 1/3 moyen de l'avant-bras. On ne note pas d'adénopathie satellite.

Au terme de ce rapide examen somatique, nous nous trouvons en présence d'un sujet âgé, fébrile, dont les antécédents pathologiques ne peuvent être précisés et qui présente :

- Un hoquet.
- Un œdème des membres inférieurs.
- Une glossite.
- Une affection inflammatoire du coude à type d'arthrite.

Résultats du laboratoire :

Hémogramme : G. R. : 4.230.000 ; G. B. : 6.600 ; T. H. B. : 85 0/0 ; P. N. : 82 ; P. E. : 1 ; L. : 17.

La vitesse de sédimentation globulaire est de 72/96.

*Bilan humoral :**a) Chimique (29-10-1957) :*

— azotémie = 0 g. 28/l.

— glycémie = 2 g. 16/l.

— cholestérol : total : 1,30 ; estérifié : 0,60 ; rapport : 0,40.

— réserve alcaline = 76,4 vol.

— urine : sucre : 10 g. 90 ; albumine : 0,60 par litre ; acétone : 0.

b) Sérologique (31-10-1957) :

— Sérologie : négative.

c) Radiologique :

1. Graphie pulmonaire du 30-10-1957 :

Poumons : Transparence normale (docteur JOUEN).

2. Graphie du coude du 30-10-1957 :

Coude droit : Petite zone de condensation osseuse irrégulière dans la métaphyse distale de l'humérus. Petite prolifération arthrosique de la face interne de l'apophyse coronoïde. Petite exostose au bec olécranien.

Coude gauche : Légère diminution de l'interligne huméro-cubital dont les contours sont un peu irréguliers.

Le 30-10-1957. — La ponction du cul-de-sac sous-tricipital ramène un liquide puriforme dont un échantillon est envoyé au laboratoire aux fins d'examen cyto bactériologiques.

Traitement. — Une thérapeutique par voie générale est instaurée.

1. Vitaminothérapie, B₁, C.

2. Antibiothérapie :

Pénicilline : 2 millions d'unités par jour.

Tifomycine : 2 g. par jour.

3. Antifongiques :

Mycostatine : 4 comprimés par jour.

4. Grands pansements humides alcoolisés.

Evolution. — La glycémie, sans aucune thérapeutique, va tendre à la normale : 1 g. 12 de glucose par litre de sang le 4-11-1957 avec une glycosurie nulle.

Au 6^e jour de traitement l'apyrexie est obtenue. L'état général est nettement amélioré. L'arthrite du coude droit régresse.

Ce malade est alors transféré en chirurgie le 4-11-1957 où le traitement par tifomycine est arrêté.

Après une apyrexie de très courte durée (3 jours), nouvelle poussée fébrile à 39°.

La pénicilline est alors prescrite à la dose de 1 million d'unités par jour et on y associe 1 g. de streptomycine, traitement qu'on va poursuivre 5 jours et qui va stabiliser à la normale la courbe de température.

Le 15-11-1957. — L'arthrite est traitée par appareil plâtre. A ce moment arrive le résultat de l'examen bactériologique du liquide de ponction. Le laboratoire isole un bacille de Whitmore, bacille sensible seulement à la tifomycine et un cliché radiographique pulmonaire, motivé par des douleurs thoraciques diffuses, montre :

A droite : Petite opacité diffuse du sinus externe.

A gauche : Petite opacité hémisphérique à bords nets se projetant sur le 8^e espace intercostal postérieur (docteur JOUEN).

Le malade est retranséaté au service de médecine. Son diabète sans doute cortancylé a régressé spontanément. Il persiste seulement une arthrite suppurée du coude droit à bacille de Whitmore et un processus de condensation pulmonaire d'apparition récente. On reprend alors l'antibiothérapie par tifomycine : 2 g. *per os* et par jour.

Le malade reste apyrétique, ne se plaint plus de son coude, mais :

— il tousse et accuse un point douloureux sous-mamelonnaire droit ;

— l'examen clinique de l'appareil pulmonaire se révèle strictement négatif ;

— la radiographie pulmonaire faite le 25-11-1957 montre :

Poumons :

A droite : augmentation de l'opacité basale externe centrée par une image claire. Apparition de deux opacités vaguement arrondies floues, l'une, région parahilaire supérieure, l'autre, paracardiaque.

A gauche : l'opacité basale s'est rétractée, la trame correspondante s'est épaissie (docteur JOUEN).

Sérologie : Les réactions aérologiques de la mélioïdose sont fortement positives (18-11-1957).

Sérodiagnostic de Whitmore = + 1/5120.

Hémoagglutination = 1/2048.

Fixation du complément = 1/256.

L'hémogramme du 18-11-1957 est normal.

La V. S. à 96/120.

Un tubage gastrique a permis d'isoler des bacilles de Whitmore.

Après un mois d'hospitalisation le bilan est le suivant :

— Malade asthénique, anorexique, avec un poids qui pourtant reste stationnaire.

— Vitesse de sédimentation toujours aussi accélérée : 96-124.

— La symptomatologie pulmonaire s'atténue.

— Le coude droit a récupéré tout son potentiel fonctionnel. Il persiste une limitation de l'extension à 160° de l'avant-bras par rapport au plan du bras.

— La glycémie est à 1 g. 12. Ni sucre ni acétone dans les urines.

— La tifomycine est cependant portée à la dose de 3 g. par jour.

Evolution (suite).

2-12-1957. — Radiographie pulmonaire.

Tomographie poumon D. — Sur les plans 11, 12, 13, image annulaire au sein d'une opacité diffuse l'une paracardiaque, l'autre basale externe (docteur JOUEN).

4-12-1957. — Nouveau cliché pulmonaire.

Poumons : Par comparaison avec clichés antérieurs :

A droite : opacités moins étendues et moins denses.

A gauche : opacité sous-claviculaire se centre d'une plage claire (docteur JOUEN).

Devant cette évolution pulmonaire rapide, on institue une thérapeutique associant :

Le chloramphénicol *per os*, 2 g. et le succinate de chloramphénicol, 200 mg. en deux injections, par voie intraveineuse au cortancyl.

8-12-1957. — La fièvre s'installe et s'élève rapidement. La dose de succinate de chloromycétine est augmentée, soit doses journalières de 300 mg. en deux injections intraveineuses.

9-12-1957. — Sujet fortement pyrétique : 40° le matin, 40°6 le soir.

Apparition d'une moniliasé buccale « mycostatine ».

10-12-1957. — Sujet prostré et fièvre élevée. Apparition du sucre dans les urines (9 g. 20), glycémie 2 g. 56. On arrête le cortancyl.

Une radiographie pulmonaire montre une extension du processus.

Poumons :

A droite : le foyer de condensation paravasculaire s'étend vers la région axillaire ; nettoyage du foyer basal externe. Image annulaire de la région sous-hilaire (docteur JOUEN).

11-12-1957. — Sujet prostré, sub-comateux. Fébrile (40°).

— disparition moniliasé ;

— antibiothérapie non modifiée.

12-12-1957, 15 h. 30. — Exitus brutal par collapsus cardio-vasculaire et hyperthermie. Les hémocultures pratiquées pendant cette dernière poussée redeviendront négatives, la glycémie est normale, la glycosurie a disparu.

La vérification anatomique *post-mortem* n'a pu être faite malgré l'intérêt primordial que nous y avons attaché. Des considérations religieuses et raciales s'y opposent.

*
*
*

La première observation appelait à l'époque aux commentaires suivants :

1) Il est inutile d'insister sur la présence persistante, à côté du bacille de Whitmore, trouvé en hémoculture et dans le pus de l'abcès de la cuisse, de staphylocoques pathogènes et de bacilles pyocyaniques qui ont été recherchés systématiquement dans les crachats, les urines et les prélèvements de gorge successifs.

Ceci n'est pour surprendre. On connaît les étroites relations qui existent entre le bacille pyocyanique et le bacille de Whitmore ; nous savons que certains auteurs ont même pu dire que la mélioïdose n'est qu'une infection seconde due à l'exaltation du bacille pyocyanique, favorisée, par exemple, par un choc traumatique, la fatigue, ou d'autres facteurs. S'agit-il d'un bacille intermédiaire ? Une chose est certaine et se vérifie parfaitement dans notre observation, c'est la coexistence de ces divers germes retrouvés alternativement au cours des hémocultures, des uro-cultures, des examens bactériologiques du pus d'abcès chaud et des crachats.

2) Intéressante aussi est la notion de la thérapeutique à très haute dose menée avec l'antibiotique spécifique que les antibiogrammes successifs ont montré être, en premier lieu, la *chloromycétine*.

Sous surveillance serrée, sous protection transfusionnelle de sang isogroupe, avec appui à la demande de médication de soutien, ce

malade a pu absorber 1.000 comprimés de chloromycétine à la dose quotidienne de 5 g. sans incident. Ce n'est d'ailleurs pas un exemple unique.

Il semble donc bien que la mélioïdose, affection particulièrement sévère, doive être attaquée par la chloromycétine à dose très forte et pendant longtemps, même après la chute de la température. De multiples exemples donnent raison à cette attitude thérapeutique.

3) Mais dans le cas particulier, il semble nécessaire d'attirer l'attention sur le fait qu'une collaboration de tous les instants du chirurgien, du médecin et du laboratoire a permis de trouver le moment idéal où ce malade qui présentait un gros abcès du poumon droit laissant après antibiothérapie par voie générale, une perte de substance importante, après nettoyage d'une localisation pulmonaire gauche, a pu être confié au chirurgien thoracique pour exérèse de la cavité résiduelle de l'abcès pulmonaire, considéré par nous comme clapier de bacilles susceptible de maintenir ou de reproduire un état septicémique.

Cette exérèse du foyer de suppuration n'a pas été suivie de rechute mais si le résultat paraît avoir été excellent, il serait, bien entendu, nécessaire, pour être certain du succès, de revoir systématiquement ce soldat dans les années à venir.

Ceci est une autre histoire. K... est revenu à ses montagnes et l'on ne peut plus espérer que dans les appels successifs de « commissions de réforme et de pensions » pour ramener vers le médecin un garçon doux, tranquille, qui a quitté avec une satisfaction non feinte un milieu hospitalier où il est resté bien longtemps, milieu qui ne doit rappeler aucun bon souvenir à son âme simple et craintive.

* * *

Or, deux ans après avoir signalé le cas intéressant de ce jeune militaire laotien, nous devons littéralement nous laisser surprendre par un nouveau cas.

Quels sont donc maintenant les nouveaux commentaires que nous suggère la deuxième observation ?

I. Nous avons erré sur la foi d'un interrogatoire difficilement mené et avons considéré ce malade fébrile et infecté comme un diabétique porteur d'une arthrite suppurée du coude. En réalité ce diabète s'est réduit en quelques jours et l'arthrite a régressé, sous antibiothérapie, l'apyrexie étant obtenue immédiatement.

Il semblerait que ce diabète était un diabète en rapport avec un traitement au cortancyl quoiqu'il soit impossible d'évaluer dans le temps les perturbations du métabolisme hydrocarboné chez ce malade hindou qui appartient à une race extrêmement sensible

au dysmétabolisme sucré. L'évolution même de sa glycémie et de sa glycosurie après le seul arrêt du cortancyl semble cependant certifier l'origine et infirmer une longue évolution antérieure.

A ce propos alors va se poser la question de l'évolution des mélioidoses sur les milieux hyperglycémiques, le Whitmore semble aimer le milieu sucré et ce n'est pas la première fois que nous sommes appelés à traiter une évolution majeure de l'affection sur un malade présentant des perturbations du métabolisme des sucres.

2. Le malade a reçu 90 g. de tifomycine *per os* et intramusculaire et 1 g. 400 de succinate de chloromycétine intraveineux. Ceci quoique déjà important est loin encore des doses données à notre militaire laotien. De plus ces doses ont été données de façon régulière, en deux temps.

A l'appui de la 1^{re} observation, il semble nécessaire de redire que le retour à la normale de la courbe thermique après les premiers 10 g. ne signifie rien et notre premier malade a fait une rechute en pleine apyrexie sous tifomycine après avoir, répétons-le, déjà absorbé 175 g. d'antibiotique. Cette fois-ci, nous n'avons pas cru à la mélioidose et ce sont l'image radiographique pulmonaire et le résultat de l'examen du pus de l'arthrite suppurée du coude qui ont amené la reprise urgente du traitement par l'antibiotique de choix. Nous avons perdu un temps précieux.

3. L'histoire pulmonaire a évolué vers l'aggravation inexorablement, pour son propre compte, alors que l'état général semblait s'améliorer de façon paradoxale. Devant la marche continue de l'affection localisée, la glycémie étant demeurée normale depuis un mois, nous avons décidé à nouveau d'associer le cortancyl à une thérapeutique plus violente par la chloromycétine, par voie intraveineuse (succinate) et par voie buccale et intramusculaire où 4 jours après le début de ce nouveau traitement, l'état général s'est aggravé de façon spectaculaire. L'image pulmonaire de condensation s'étendait par ailleurs dans le champ pulmonaire droit et parallèlement, la glycémie s'élevait à nouveau et le sucre apparaissait dans les urines. La corticothérapie devait être arrêtée immédiatement, mais le malade ne faisait pas les frais de cette longue infection, se cachectisait rapidement et devait mourir en collapsus cardiovasculaire. A sa mort, la glycémie était à nouveau normale et l'examen des urines ne montre pas la présence de glucose.

Il est nécessaire, je pense, de retenir cette évolution anarchique de l'affection, le malade oscillant entre des phases septicémiques que l'on croit pouvoir vaincre et que l'on doit d'ailleurs vaincre en frappant fort et des phases de localisation viscérales qui peuvent coexister avec un état général conservé.

Le rôle du cortancyl employé à titre anti-infectieux malgré une

forte couverture antibiotique paraît dans ce cas certain. Une première fois on peut lui imputer le fait d'avoir facilité le développement d'un bacille de Whitmore et d'avoir par ailleurs entraîné un camouflage de l'affection prise de bonne foi pour un diabète. Une seconde fois, le déclenchement de la phase terminale semble bien en rapport avec la mise en œuvre de la corticothérapie.

*
* *

En résumé nous publions deux observations.

La première est un cri de victoire. Pour qui connaît la mélioïdose, vue en Asie, il nous semble avoir imposé une méthode et des règles fixes. Frapper vite, très fort et très longtemps, l'antibiotique de choix se révélant être la chloromycétine.

La deuxième est un rappel à l'ordre. Nous avons enserré la mélioïdose dans des règles fixes mais nous avons oublié d'en souligner le polymorphisme inattendu et les aspects cliniques déroutants, aux révélations quelquefois surprenantes. Par ailleurs, nous avons fait la preuve brutale à notre avis de l'extrême prudence avec laquelle, en milieu asiatique, il faut manier la corticothérapie à dose anti-infectieuse même si l'on se sent protégé par un important soutien de chloromycétine. Le Whitmore extrêmement sensible *in vivo* à la chloromycétine, est capable *in vivo* de contre-offensives spectaculaires en pleine thérapeutique et c'est là la grande notion qu'il faut en retenir.

La mélioïdose en définitive est une maladie qui défend sa place. Le fait malgré tout qu'elle n'est pas une affection fréquente, permet justement de l'oublier, de méconnaître son existence et entraîne peut-être plus souvent qu'on ne le pense à des gestes thérapeutiques qui ne sont point sans importance pour l'évolution même d'une affection.

Là encore la conclusion reste qu'en Asie, il faut penser au Whitmore systématiquement devant toute affection d'allure septicémique d'évolution bâtarde, ou pour toute collection purulente évoluant lentement même de façon apyrétique.

Des hémocultures, des sérodiagnostics répétés apporteront souvent la clef du diagnostic. La partie n'en sera pas obligatoirement gagnée pour autant jusqu'à la fin de l'évolution. Le bacille de Whitmore souvent difficile à mettre en évidence est aussi un bacille difficile à combattre capable de reviviscences spectaculaires et qui donne à la maladie une allure toujours grave et peut causer des surprises désagréables.

Saigon.

IDENTIFICATION DES AGENTS
DES MADUROMYCOSES DU SÉNÉGAL
ET DE LA MAURITANIE.
DESCRIPTION D'UNE ESPÈCE NOUVELLE

Par J. BAYLET, R. CAMAIN et G. SEGRETAIN (*)

Le Sénégal et la Mauritanie sont connus depuis très longtemps pour la fréquence des mycétomes et la variété des agents qui les provoquent.

En effet, LE DANTEC étudiait en 1824 un cas de mycétome à grains noirs qu'il appelait « variété truffoïde des pieds de Madura » et qui avait probablement pour agent un champignon, quoiqu'une bactérie ait été isolée. Il fait mention dans sa publication de plusieurs cas de cette affection observés chez des Noirs par BÉRENGER-FÉRAUD 15. BOUFFARD en 1905 4, signale la présence au Sénégal de *Madurella mycetomi* déjà décrit par LAVERAN 16 et BRUMPT 6 sur des cas des Somalis et du Soudan. Puis divers auteurs dont NODD et JOUVENNE 20 décrivent plusieurs cas de mycétomes à grains noirs dans cette région.

En 1906, LAVERAN 17, sur un cas de mycétome du genou chez une femme noire de 20-25 ans, opérée par le docteur PELLETIER à Saint-Louis du Sénégal, donne la première description d'un actinomycète agent de mycétome, *Micrococcus (Streptomyces) pelletieri*. THIROUX et PELLETIER 26 en signalent 8 cas et montrent ainsi la fréquence de cet actinomycète comme agent de mycétome dans cette région : nous avons trouvé que sur 100 cas de mycétome, 32 étaient produits par *S. pelletieri* (7).

A Atar (Mauritanie), il existe un foyer de mycétomes à *Streptomyces somaliensis* 7 si bien décrit par BRUMPT 6 sous le nom d'*Indiella somaliensis* sur un cas des Somalis. Enfin, la présence de *S. madurae* n'a été signalée que beaucoup plus tard.

A partir de 1950, des enquêtes importantes précisent ces données. CHAMPEAU 18 note par ordre de fréquence, les grains noirs, puis les grains rouges et les grains blancs en quantité égale : DEJOU et NAVARRANNE 19 font ensuite une étude chirurgicale de 40 cas.

A partir de 1955, de nouvelles recherches sur les mycétomes ont été entreprises au Sénégal et en Mauritanie, sur l'initiative des

(*) Séance du 8 juillet 1959.

Instituts Pasteur de Paris et de Dakar. Ces recherches ont abouti aux publications suivantes :

1^o Une étude histopathologique 7 publiée en décembre 1956 de 100 cas de mycétomes dont le matériel provenait d'une part d'anciennes lames de collection, et d'autre part des premières pièces anatomiques adressées par les chirurgiens O'CONNOR et BÈZE. Cette étude fait mention de l'isolement par le docteur DARASSE, de 8 cultures identifiées au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris.

2^o Deux études cliniques et chirurgicales de 75 cas de mycétomes chez des malades hospitalisés d'avril 1955 à décembre 1957 ont été publiées séparément par O'CONNOR (40 cas) 21, et BÈZE (35 cas) 2.

Nous rendons compte dans ce mémoire, de travaux effectués depuis janvier 1957 sur les cas des chirurgiens précités : 1) les prélèvements, l'isolement des souches et l'étude des primo-cultures ont été effectués par le Laboratoire de Biologie des Forces Terrestres de Dakar ; 2) l'étude histopathologique a été faite au Service d'Anatomo-pathologie de l'Institut Pasteur de Dakar ; 3) les parasites ont été déterminés au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris.

Sur 39 mycétomes, 26 ont pour agents causaux des champignons, 13 des actinomycètes. Le tableau ci-dessous indique la répartition par espèce.

Les mycétomes fongiques seront seuls étudiés dans ce mémoire : les mycétomes actinomycosiques feront l'objet d'une publication ultérieure.

Tableau de la répartition par espèce.

Nombre de cas	Couleur des grains	Espèce
<i>Mycétomes fongiques</i>		
13	noir	<i>Madurella mycetomi.</i>
8	noir	<i>Leptosphaeria senegalensis</i> n. sp.
1	noir	<i>Curvularia lunata</i> , agent pathogène douteux.
2	blanc	Indéterminée.
2	rose	Indéterminée.
<i>Mycétomes actinomycosiques</i>		
3	blanc	<i>Streptomyces maduræ.</i>
6	rouge	<i>Streptomyces pelletieri.</i>
3	jaune	<i>Streptomyces somaliensis.</i>
1		<i>Nocardia asteroides</i> ? détermination douteuse.

I. — Mycétomes à *Madurella mycetomi*.1^o ASPECTS CLINIQUES DES MYCÉTOMES
A *Madurella mycetomi*.

Cas n° 1. — Numéro d'histologie 803 B. Toucouleur de Podor, au bord du fleuve Sénégal. Mycétome de la face dorsale de l'avant-pied gauche, fistulisé, sans atteinte osseuse, évoluant depuis trois ans. Nodules sous-cutanés en grains de raisin, remplis de pus et de grains noirs.

Cas n° 5. — Sans histologie. Peuhl de Podor, au bord du fleuve Sénégal. Enorme mycétome de tout le pied, fistulisé, avec atteinte osseuse de tout l'arrière-pied en arrière de l'articulation de Lisfranc : scaphoïde, cunéiforme, astragale et calcanéum, extrémité inférieure du tibia.

Cas n° 9. — Numéro d'histologie 1362 B. Toucouleur de Podor. Mycétome de la face plantaire du gros orteil, fistulisé, avec atteinte osseuse de la deuxième phalange.

Cas n° 10. — Numéro d'histologie 1363 B. Toucouleur de Podor, au bord du fleuve Sénégal. Mycétome de la face plantaire des 2^e et 3^e orteils du pied droit, fistulisé, sans atteinte osseuse, évoluant depuis deux ans.

Cas n° 12. — Numéro d'histologie 1435 B. Toucouleur cultivateur à Kaedi, au bord du fleuve. Mycétome du cou-de-pied droit et de l'extrémité inférieure de la jambe, fistulisé, sans atteinte osseuse. A l'exérèse, il faut enlever noyau après noyau, car il n'existe pas de plan de clivage.

Cas n° 20. — Pas de renseignements.

Cas n° 21. — Numéro d'histologie 2080 B. Toucouleur de Podor, au bord du fleuve Sénégal. Mycétome enkysté, sous-cutané du gros orteil droit, fistulisé, sans atteinte osseuse, évoluant depuis trois ans.

Cas n° 24. — Numéro d'histologie 2441 B. Adulte Toucouleur. Mycétome des téguments antéro-externes de la jambe gauche, fistulisé, sans atteinte osseuse. Exérèse d'un épaississement aponévrotique renfermant plusieurs abcès à grains noirs et présentant en son centre une grosse épine fichée perpendiculairement au tégument.

Cas n° 28. — Numéro d'histologie 2519 B. Ouoloff. Mycétome du pied avec atteinte osseuse.

Cas n° 35. — Numéro d'histologie 2975 B. Toucouleur de Podor. Mycétome enkysté, sous-cutané, fistulisé, de la face interne du genou droit, évoluant depuis trois ans.

Cas n° 36. — Numéro d'histologie 3569 B. Toucouleur de Podor. Récidive d'un mycétome de l'avant-pied gauche opéré il y a 10 mois. On avait enlevé le 5^e orteil. Mais des nodules sont apparus entre le 4^e et le 5^e orteil et au niveau de la cicatrice ; émission de grains. Pas de lésions osseuses. On ne trouve pas les nodules habituels mais de véritables truffes compactes sèches comme celles des géodes osseuses.

Cas n° 38. — Numéro d'histologie 3585. B. Femme Toucouleur de Matam. Mycétome de la racine du petit doigt de la main droite, fistulisé mais sans atteinte osseuse, évoluant depuis cinq ans.

Cas n° 40. — Sans histologie. Ouoloff. Mycétome de la base des 2^e et 3^e orteils, non fistulisé, sans lésions osseuses, évoluant depuis cinq ans.

2° PRÉLÈVEMENT DES GRAINS

Dans la plupart des cas, nous avons prélevé les grains sur la pièce opératoire au moment de l'intervention chirurgicale ; ceux-ci ont étéensemencés soit immédiatement (n^{os} 1, 9, 10, 12, 20, 21, 38, 40), soit après quelques heures de conservation à la température du laboratoire (n^o 35) ou à -20° (n^{os} 5, 36). Dans les cas 24 et 28, les chirurgiens ont, à notre demande, expédié les grains en milieu pénicilliné pour empêcher le développement des germes bactériens.

3° EXAMEN DIRECT DES GRAINS

Les masses fongiques noires, trouvées dans les lésions ont des tailles très diverses : dans les géodes osseuses on trouve de véritables truffes de 1 à 2 cm. de diamètre ; dans les tissus sous-cutanés on recueille des grains plus petits de 2 à 4 mm. résultant eux-mêmes de l'accolement de plusieurs grains élémentaires de 1 à 2 mm. Leur surface est irrégulière, leur consistance est très dure après dessiccation et l'écrasement entre lame et lamelle ne peut être utilement fait qu'après passage au bleu lactique.

A l'examen direct du grain, au microscope en contraste de phase, on a de réelles difficultés à reconnaître en détail les éléments qui composent ce grain compact.

Nous avons cependant noté : l'existence d'un *ciment* interstitiel brun noirâtre, de *filaments* de 4 à 5 μ de diamètre qui cheminent dans la zone pigmentée qui paraît de ce fait striée. Les filaments sont cloisonnés et après dissociation les articles apparaissent bosselés, boursoufflés ; des vésicules de 12 à 20 μ de diamètre sont souvent déformées par compression et entourées d'une paroi soit mince, soit épaisse à double contour. Ces vésicules contiennent fréquemment des granules denses, arrondis, irréguliers, mais elles peuvent être également comblées par le ciment ou optiquement vides.

Partant du centre du grain, les filaments d'abord bosselés, vésiculeux suivent un trajet divergent et sont rapidement noyés dans le ciment qui s'épaissit et forme à la périphérie une bordure noire amorphe. Dépassant le bord du grain, on peut voir dans certaines zones des éléments de forme massuée, ovoïde, de 10 μ de longueur

sur 5 μ de largeur, facilement déformables, séparés par une cloison basale d'un filament d'abord large puis étroit, pénétrant dans le grain et se perdant dans le ciment (5, 9, 36).

Les grains de grande taille sont composés de grains plus petits dont on reconnaît après écrasement la forme en rosace ; ceux-ci sont séparés les uns des autres par une sérosité fibrineuse et par des cellules conjonctives de l'hôte qui collent aux grains, leur faisant une couronne périphérique teintée en bleu par le bleu lactique.

4° ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

L'aspect et la structure des grains de *Madurella mycetomi* ont été décrits par de nombreux auteurs et en particulier par BRUMPT (6) et par MACKINNON (19). Il en existe deux types que nous avons déjà distingués (7) : un grain filamenteux compact et un grain vésiculaire ; tous les termes de passage existent entre ces deux types de grain.

Il n'y a pas eu de prélèvements fixés dans les cas 5, 20 et 40. Sur les coupes histologiques de tous les autres cas, on trouve des grains filamenteux compacts dont parfois certaines portions peuvent prendre le caractère vésiculeux. Sur les 2 grains de la coupe du cas 10 l'un est filamenteux et l'autre vésiculeux ; dans le cas 28 un seul petit grain est filamenteux, tous les autres sont du type vésiculeux.

A faible grossissement, le grain vésiculeux petit (300 μ) est en son centre à peine coloré ou tacheté de brun ; il est toujours bien limité par une bande périphérique de ciment brun, parfois presque noir ; son bord peut être rougeâtre à l'hématéine-éosine avec parfois des massues de forme très variable qui gardent exceptionnellement le Ziehl. On devine à cette coloration les vésicules du champignon dont les parois sont hyalines. La technique de Hotchkiss-MacManus colore intensément en rose rouge la paroi des éléments fongiques peu nombreux au centre, accolés dans toute la zone périphérique et formés de vésicules rondes, ovalaires ou de forme quelconque. Ces vésicules sont de taille très variable (6 à 14 μ), pouvant atteindre exceptionnellement 20 μ ; leur paroi est rarement épaisse, leur disposition peut être parfois rayonnée. Les rares filaments mêlés à des vésicules au centre du grain sont, comme dans les grains filamenteux, très contournés, d'un diamètre variable (2 à 3 μ) et à articles courts.

Les fibrilles de réticuline entremêlées n'existent ni dans les grains vésiculeux ni dans les portions vésiculaires des grains filamenteux ; dans ceux-ci, au contraire, leur présence, à peu près constante, a déjà été observée par CHAMPEAU (9) et CAMAIN et coll. (7). Le Mann

peut colorer en rouge le ciment brun, cependant assez fréquemment les grains filamenteux restent brun verdâtre au centre et leur périphérie est seule teintée de rouge.

5° CULTURES

a) *Traitement des grains.*

Le plus souvent, les grains sont ensemencés directement, sans aucun lavage en présence d'antibiotique antibactérien. D'après l'expérience de ces 13 mycétomes, dont les grains ont été, dans la plupart des cas, mis en culture immédiatement après opération, nous pensons que ce traitement est inutile et qu'il est préférable, pour obtenir une culture, de multiplier le nombre des grains ensemencés.

b) *Mise en culture.*

Pour chacun des 13 cas étudiés, 8 à 10 grains sont mis en culture à raison de 1 à 3 grains par tube. 121 grains au total ont ainsi été ensemencés, qui ont donné 100 cultures dans les conditions suivantes :

Milieux	à 20°	à 37°
Gélose de Sabouraud glucosée	21	32
Gélose de Sabouraud glucosée + pénicilline + streptomycine	8	36
Gélose pomme de terre-carotte	3	

Dans un cas, 3 grains souillés par des staphylocoques n'ont pas donné de culture ; dans le cas 5, l'ensemencement des grains ayant été différé, 3 d'entre eux ont donné des cultures de champignon saprophyte du genre *Aspergillus*. Enfin, aucune culture n'a été obtenue de 15 grains ensemencés dans les conditions suivantes : 6 grains conservés à sec pendant 24 heures à — 20° (cas 36), 3 ensemencés en présence d'actidione, et 6 en gélose profonde pour anaérobie. Cette perte de viabilité des grains à — 20° est à comparer à la conservation de leur vitalité à température ordinaire pendant plusieurs mois, constatée par ABBOTT (1).

Tous les tubes ensemencés sont bouchés par des capuchons métalliques.

Remarques. — 1) Les antibiotiques antibactériens n'amènent aucune modification dans la croissance du champignon ; nous l'avons observé dans le cas 10.

2) Le départ de la culture à partir du grain est plus rapide à 37° qu'à la température du laboratoire ; à 37°, le duvet apparaît dès le lendemain de l'ensemencement et la colonie mesure 15 mm. le 3^e jour alors que le développement est à peine apparent dans les tubes mis à la température du laboratoire. Dix jours après l'ensemencement, les colonies mesurent 30 mm. à 37° et 15 à 20 mm. à la température du laboratoire.

c) *Aspect des primo-cultures.*

Ces cultures sont effectuées en tubes de gélose de Sabouraud glucosée, fermés par un capuchon métallique à vis.

Quelques filaments blancs neigeux sont d'abord visibles rayonnant autour du grain. Ceux-ci sont encore visibles 12 jours après l'ensemencement, formant une touffe de filaments blanc sale de 2 mm. de long sur le grain ; autour, la colonie se développe en plateau circulaire, formant un duvet poudreux, ras, de plus en plus couché radiairement vers la périphérie, d'abord blanc, puis beige, puis ocré. De face et de profil une zone brun foncé pénétrant profondément dans la gélose et débordant le pourtour de la colonie en surface, marque le développement du champignon dans le milieu. Certaines colonies plus épaisses et mamelonnées deviennent rapidement glabres et d'aspect muqueux. Puis progressivement, la colonie se fendille, des écailles se détachent, laissant apparaître la gélose ; seul subsiste finalement un cercle de filaments blanc beige, parfois reliés au grain par quelques filaments givrés.

Vers le 6^e ou le 10^e jour apparaît un pigment brun, diffusant dans la gélose, qui en quelques jours se teinte entièrement d'une couleur brique ou marron. Il est à remarquer que ce pigment se forme principalement à 37° et qu'à 20°, 20 cultures sur 29 ne le produisent pas.

Plusieurs souches ont produit des sclérotés noirs assez précocement sur gélose P. C., très tardivement, après 5 à 12 mois, sur gélose de Sabouraud (cas 1, 10, 20, 40). Ces derniers sclérotés d'apparition très tardive se forment au-delà de la couronne de filaments blanc beige qui subsiste seule après disparition de la colonie centrale.

d) *Détermination des souches.*

Dès leur réception, les souches ont été cultivées à la température de 30° sur les milieux suivants : moût de bière gélosé, gélose de Sabouraud glucosée, gélose de Sabouraud maltosée, gélose peptone,

milieu pomme de terre-carotte glucosé (P. C.) (15) et milieu de Czapek glucosé ; ces tubes sont simplement capuchonnés au coton. Les colonies sont examinées 15 jours, 1 mois et 2 mois après l'ensemencement. Les caractères de *Madurella mycetomi* (19, 25) sont observés :

1) Un feutrage poussiéreux ocre en surface des colonies, sur moût de bière et sur milieux de Sabouraud. Ce feutrage en général ras et peu fourni est nettement plus long avec la souche 20, tandis que les souches 5 et 9 à peine feutrées dans les premières cultures, sont devenues glabres au cours des repiquages ; dans la souche 12, le feutrage est devenu blanchâtre.

2) Le brunissement des géloses sucrées est particulièrement accentué en présence de maltose, le milieu pouvant devenir presque noir. Cependant, au cours des repiquages, ce caractère peut s'atténuer (souche 1).

3) Toutes les souches ont produit sur milieux P. C. et de Czapek des sclérotés noirs sauf les souches 10 et 40. La formation de petits amas de spores produites par des phialides (3, 23) a été observée sur milieu P. C. dans la plupart des cas sauf avec les souches 10, 38 et 40 qui n'ont produit que de rares spores terminales du type de celles observées par ABBOTT. Cette morphologie microscopique a également été observée quand des primo-cultures ont été faites sur milieu P. C.

4) La gélose peptonée sans sucre, produit en général un feutrage blanc à beige, peu fourni et étalé sur la surface du milieu, cependant au cours des repiquages, les souches 5 et 28 ont donné des colonies glabres. Un pigment noir peut colorer la gélose et diffuser rapidement (souches 10, 24 et 28).

5) Enfin, l'étude de l'utilisation des sucres en présence d'asparagine, de nitrate de potassium ou de nitrate d'ammonium, a montré qu'aucune de ces souches n'utilisait le saccharose, caractère fondamental indispensable à l'identification de *Madurella mycetomi* (19).

II. — Mycétomes à *Leptosphaeria senegalensis* n. sp.

Nous avons observé 8 mycétomes à grains noirs dont l'agent responsable est un champignon parfait de la classe des ascomycètes, produisant sur certains milieux des asques enfermés dans des périthèces et contenant 8 ascospores septées.

1^o ASPECT CLINIQUE DES MYCÉTOMESA *Leptosphaeria senegalensis*.

Les cotes et les caractères cliniques de ces 8 mycétomes sont résumés dans le tableau suivant :

*Caractères cliniques des mycétomes
à Leptosphaeria senegalensis.*

N ^{os} des cas	N ^{os} des coupes histologiques	Chirurgiens	Age du malade	Observations
4	1006 (*)	VAILLANT et BÈZES	30 ans	Toucoueur cultivateur à Podor. Mycétome de tout le pied, fistulisé avec géodes osseuses au niveau du col de l'astragale et du bord antérieur du calcanéum.
18	1924 B.	BÈZES n ^o 29	31 ans	Toucoueur berger à Matam. Mycétome de la face interne du gros orteil gauche atteignant la tête du premier métatarsien, sans atteinte osseuse. Les fistules sont cicatrisées. A l'exérèse, nodosités sous-cutanées en forme de grain de raisin remplies de pus et de grains noirs.
23/27	2284 B	BÈZES n ^o 31	48 ans	Toucoueur de Boghé au bord du fleuve Sénégal. Mycétome fistulisé de la face dorsale du pied avec atteinte osseuse métatarsienne.
22	2285 B	BÈZES n ^o 32	28 ans	Toucoueur de Matam. Tuméfaction polylobée sus-malléolaire de la partie interne de la jambe gauche, non fistulisée, sans atteinte osseuse, évoluant depuis un an. La tuméfaction paraît collée au tibia. A l'exérèse, les nodules sous-cutanés contiennent du pus et des grains. Présence d'une épine noire.
31	2647 B	BÈZES n ^o 35	30 ans	Maure d'Atar. Mycétome de la semelle plantaire du pied gauche évoluant depuis un an. Présence de fistules aréolaires sur surélévation locale; atteinte osseuse. Se révèle très infiltrant à l'intervention.
33	2750 B	Tossou		Mycétome du pied; pas de renseignements.
39	3628 B	BÈZES	22 ans	Maure pêcheur sur le Sénégal. Mycétome de l'avant-pied droit fistulisé sans atteinte osseuse, renfermant une épine noire.
41	3691 B	BÈZES		Toucoueur cultivateur de Matam. Mycétome enkysté de la face dorsale du pied gauche, non fistulisé, sans atteinte osseuse, évoluant depuis un an.

(*) N^o du Service de Mycologie, Institut Pasteur, Paris.

2° PRÉLÈVEMENT DES GRAINS

Les grains ont été prélevés en milieu chirurgical. Il y eut au total 9 prélèvements répartis comme suit (car il y en eut deux dans le cas 23/27) :

- 1 prélèvement à la fistule (cas 23),
- 2 prélèvements lors de biopsies limitées en dehors des trajets fistuleux (cas 4 et 27),
- 6 prélèvements au cours d'interventions, sur pièces opératoires (autres cas).

Les grains récoltés ont été mis dans des boîtes de Petri stériles sans ajouter de liquide et immédiatement examinés et ensemencés.

3° EXAMEN DIRECT DU GRAIN

Macroscopiquement, les grains sont noirs ; ils mesurent en moyenne 1 mm. de diamètre et peuvent s'agglomérer pour donner des grains composés de tailles diverses. Leur surface est irrégulière ; leur consistance est dure après dessiccation, cependant, dans du bleu coton au lactophénol ou de la potasse, ils s'écrasent facilement.

En examinant au microscope à contraste de phase, un grain écrasé entre lame et lamelle, on peut observer les éléments morphologiques suivants :

a) De longs filaments flexueux, rarement segmentés, fins, d'un diamètre assez constant (2 à 4 μ), pouvant cependant se renfler par place et se terminant par une large vésicule à paroi mince. Filaments et vésicules contiennent des granules sphériques de tailles variables. Cette morphologie a été particulièrement notée dans les cas 31, 39 et 41.

b) Des filaments présentant des renflements rapprochés, pouvant prendre un aspect moniliforme (cas 18 et 33).

c) Des formes vésiculeuses (de 20 à 30 μ de diamètre), à contours irréguliers, à parois épaisses et fuligineuses pouvant présenter une solution de continuité. Ces sacs peuvent être vides mais contiennent souvent 4 à 8 granules de 2 à 3 μ de diamètre (cas, 4, 18, 33 et 41).

La périphérie du grain est nettement brun foncé et l'on y reconnaît les vésicules terminales rondes ou ovoïdes à paroi mince. Le centre du grain est moins pigmenté ; les filaments y sont nombreux, leur paroi est presque hyaline, tandis que celle des vésicules est toujours plus épaisse. Dans les cas 18, 31, 39 et 41, des amas d'éléments cocciformes ont été vus en divers endroits du grain écrasé.

4^o HISTOPATHOLOGIE

a) Aspect anatomo-pathologique de la lésion.

Le champignon provoque au niveau du tissu parasité une réaction inflammatoire assez monomorphe dans ses manifestations.

Dans le derme, l'hypoderme et le tissu conjonctif cellulo-adipeux en général, les grains isolés mais le plus souvent multiples, centrent des logettes grossièrement sphériques de 1/2 à 2 cm. de diamètre qui donnent au palper du tissu parasité une sensation de grains de raisin ; ces logettes sont cernées par une coque connective bien différenciée, doublée intérieurement par un tissu de granulation lâche, abondamment vascularisé, et où les cellules inflammatoires sont inégalement réparties. Ces cellules sont polymorphes ; histiocytes, lymphocytes, plasmocytes, macrophages souvent chargés de pigment ferrique, polynucléaires neutrophiles, plasmodes à corps étrangers. Au contact même du ou des grains, s'observe une réaction polynucléée intense et pratiquement constante. On ne note qu'exceptionnellement une macrophagie directe du grain par plasmodes géants, sans précession d'une dislocation par lyse et microphagie polynucléée.

Au niveau du tissu osseux, les réactions tissulaires sont en général moins vives, et les grains prolifèrent largement pour creuser dans l'os des géodes de taille moyenne. A côté de phénomènes de lyse osseuse, se voient des images de régénération avec spicules d'ostéite proliférante.

Planche III.

Fig. 1. — Grain à contour polycyclique de *Leptosphaeria senegalensis* ; la structure du grain est essentiellement vésiculeuse ; le liséré de ciment brun noir est dédoublé par endroit. Polynucléaires au contact du grain.

Mycétome n° 2750 B. Hématoxyline-éosine. $\times 40$.

Fig. 2. — Grains vésiculeux de *L. senegalensis* à contour plus régulier.

Mycétome n° 2750 B. Hématoxyline-éosine. $\times 100$.

Fig. 3. — Portion de grain de *L. senegalensis* montrant une bande périphérique très riche en vésicules, bordée vers l'extérieur et vers l'intérieur du grain par du ciment brun noir.

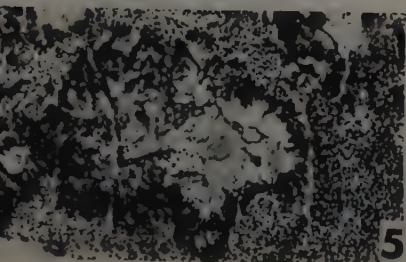
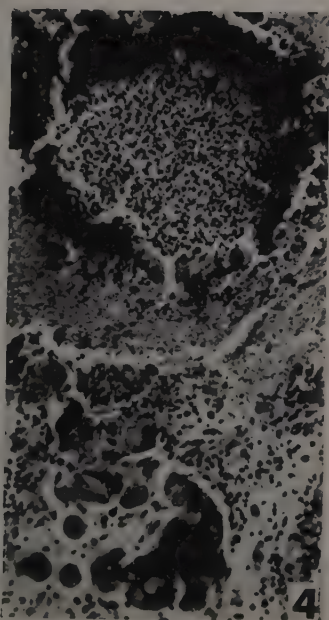
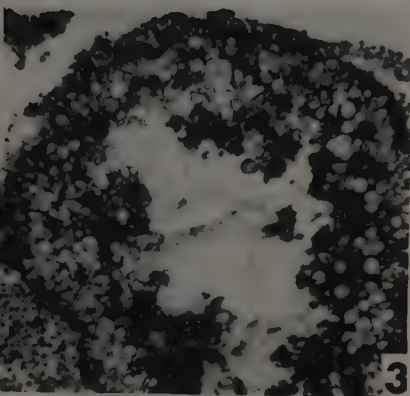
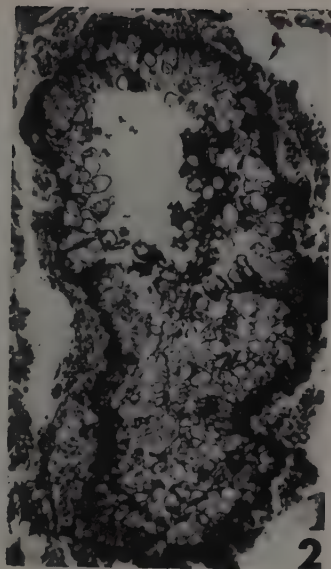
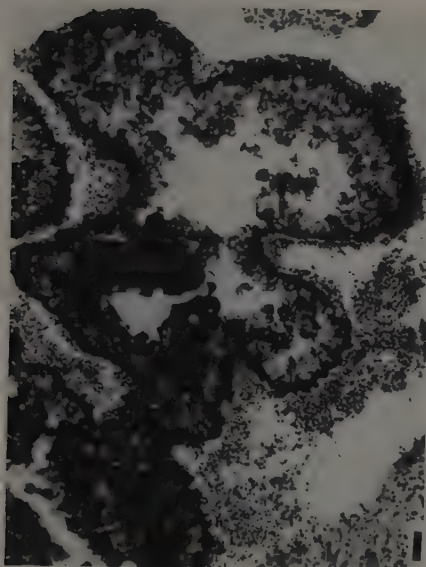
Mycétome n° 2750 B. Hématoxyline-éosine. $\times 100$.

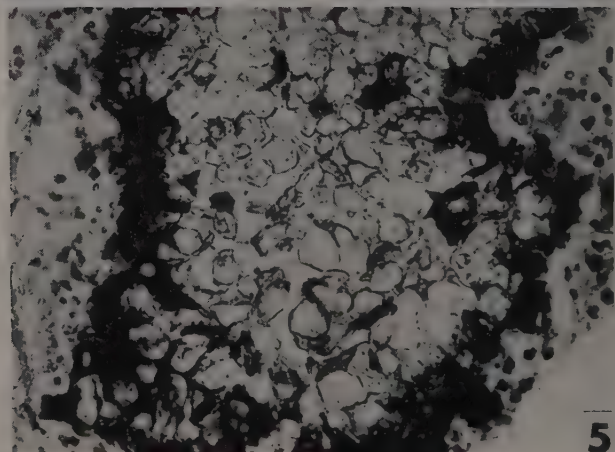
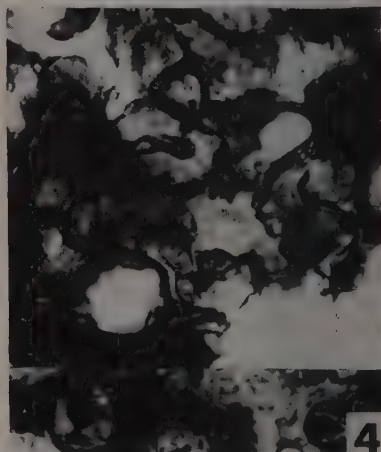
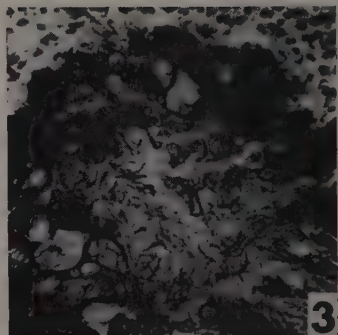
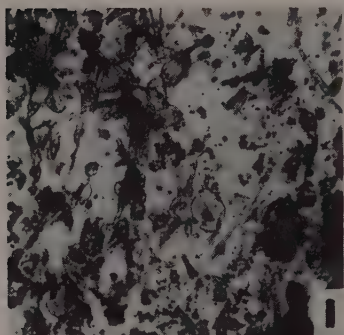
Fig. 4. — Grain de *L. senegalensis* en voie de destruction. Les polynucléaires ont pénétré le grain dont il ne reste plus que la bande externe de ciment brun noir. Dans la partie inférieure du cliché, fragments de la bande externe phagocytés par les plasmodes.

Hématoxyline-éosine. $\times 120$.

Fig. 5. — Grain vésiculeux de *Madurella mycetomi* qui ressemble au grain de *L. senegalensis* par sa bande externe de ciment brun, mais dont la structure fongique est beaucoup moins visible.

Cas n° 10. Hématoxyline-éosine. $\times 100$.





b) *Le grain fongique.*

α) *Morphologie générale.* — Les grains sont, du fait de leur pigmentation noir dense, aisément repérables sur coupes histologiques quelle que soit la technique de coloration employée. Volumineux (700 à 900 μ en moyenne), isolés ou groupés par 2, 3, rarement plus, au centre de la logette d'abcès, ils sont grossièrement arrondis, ovalaires, en bissac ou polycycliques. Leur structure interne est variable, mais conserve toujours un certain nombre de caractères qui permettront de faire sur coupes le diagnostic d'espèce.

Quelle que soit sa forme, le grain présente toujours, en zone périphérique, une bande fortement pigmentée par un ciment brun noir ou noir dense, large de 30 à 60 μ d'épaisseur, à contours frangés ou déchiquetés ; on distingue dans cette bande des silhouettes de nombreuses vésicules plus ou moins noyées dans le ciment. Parfois cette zone s'élargit, atteint 60 à 100 μ et ne conserve plus sa forte pigmentation qu'au niveau de deux bandes frangées, l'une le limitant vers l'extérieur du grain, l'autre vers la région centrale de ce dernier.

En dedans de cette zone périphérique et à son contact, les éléments fongiques bien visibles par absence de ciment, sont surtout constitués par des vésicules pressées les unes sur les autres ; ils restent bien identifiables par la pigmentation brun noir de leur paroi propre.

En se rapprochant du centre du grain, ces éléments deviennent de plus en plus clairsemés ; les filaments, rares jusque-là sont pro-

Planche IV.

Fig. 1 et 2. — Au centre d'un grain de *L. senegalensis*, les filaments cloisonnés, rigides, d'un diamètre assez uniforme, peuvent être renflés par place et se terminer par une vésicule. De volumineux cocci sont visibles en amas ou isolés, pouvant se localiser au voisinage des éléments fongiques.

Mycétome n° 2750 B. $\times$ 250.

Fig. 1 : hématoxyline-éosine. Fig. 2 : imprégnation argentique (WILDER).

Fig. 3. — La région centrale de ce grain à *L. senegalensis* est formée de filaments flexueux et grêles.

Hématoxyline-éosine. $\times$ 250.

Fig. 4. — En colorant par la technique de Hotchkiss-MacManus, les vésicules de la zone sous-corticale d'un grain de *L. senegalensis* paraissent vides ou contiennent des sphérules reliées à la paroi.

$\times$ 750.

Fig. 5. — La partie centrale de ce grain est occupée par des vésicules de taille et de forme variables, dans lesquelles aucun élément figuré n'est visible.

Mycétome à *L. senegalensis* n° 2750 B. Hématoxyline-éosine. $\times$ 250.

portionnellement plus nombreux, mais souvent toute la partie centrale du grain est vide d'éléments fongiques ou bien occupée par une gelée brunâtre dans laquelle flottent quelques filaments et vésicules.

En résumé, le grain parasitaire de *L. senegalensis* est uniquement vésiculeux, très différent du grain purement filamenteux de *M. mycetomi*, plus difficile à distinguer du grain vésiculeux de cette même espèce.

β) *Les éléments fongiques.* — Les vésicules toujours très nombreuses dans le grain, ont une morphologie assez variable. Provenant de renflements interstitiels ou terminaux piriformes, plus ou moins déformées par pressions réciproques, leur diamètre moyen oscille autour de 15 à 25 μ , atteignant 40 μ pour quelques rares vésicules géantes. La paroi est à simple ou à double contour de moins de 1 μ d'épaisseur en général, naturellement pigmentée en brun noir. Les vésicules, en général optiquement vides, peuvent renfermer des sphérules de 3 à 4 μ de diamètre (1 à 3 sur coupe), souvent rattachées à la paroi et bien mises en évidence par la technique de Hotchkiss-MacManus.

Les filaments, toujours segmentés, sont ou grêles (2 μ de diamètre en moyenne), flexueux et moniliformes, ou un peu plus épais (3 à 5 μ), rigides, ayant l'aspect d'une tige de bambou. Ils comportent éventuellement des renflements de 6 à 8 μ de diamètre et peuvent se terminer par une vésicule allongée et arquée en forme de banane.

Les imprégnations argentiques et la technique de Hotchkiss-MacManus soulignent remarquablement la structure des éléments fongiques et en particulier les cloisons transversales des filaments.

γ) *Caractères annexes.* — A l'intérieur des grains, dans les cas 4, 18, 31, 39, on peut voir des amas de cocci souvent en diplocoques, de grosseur assez variable, atteignant au maximum 1 à 1 μ 5 de diamètre.

Ces éléments se colorent en violet à l'hémalun-éosine et au Gram, et ne prennent pas le Hotchkiss-MacManus. Au Sénégal, on ne les retrouve associés qu'à l'espèce mycélienne *L. senegalensis* et ceci laisse à penser qu'il existe un certain degré d'association entre champignon et germe.

δ) *Destruction du grain.* — La destruction des grains est d'observation courante : elle a lieu selon un processus presque invariable : des coulées de polynucléaires neutrophiles transgressent la coque cimentée périphérique du grain, en pénétrant le centre et en lysant les éléments. La zone périphérique subsiste seule pendant un temps puis est à son tour fragmentée et tantôt complètement lysée, tantôt phagocytée par des plasmodes géants qui émigrent ensuite à distance.

En résumé, les caractéristiques majeures du grain de *L. senegalensis* vu sur coupe sont :

- ses dimensions moyennes (un peu inférieures à 1 mm.),
- sa pigmentation brun noir, très accusée dans sa zone marginale, à bords souvent déchiquetés,
- la présence de filaments rigides d'un diamètre assez constant,
- la pigmentation en brun noir des parois des vésicules et des filaments.

Pour l'histopathologiste, le grain de *L. senegalensis* nanti de ciment uniquement à sa périphérie se coupe mieux que le grain vésiculeux, filamenteux ou mixte de *M. mycetomi* qui comporte un ciment interstitiel dans toute son étendue.

5° PRIMO-CULTURES

a) *Traitement des grains.*

Dans les premiers cas, les grains séparés en 3 lots étaient traités différemment avant mise en culture : les uns étaient lavés 4 heures en mélange pénicilline-streptomycine, d'autres subissaient le même traitement après lavage en milieu de Raulin, d'autres enfin étaient ensemencés directement (les grains du cas 4 ont en particulier subi ces trois traitements). Aucune différence n'ayant été trouvée dans le développement des cultures, par la suite les grains ont toujours été ensemencés directement sans traitement préalable.

b) *Description des primo-cultures.*

Cent trente-trois grains ont été ensemencés sur milieu de Sabouraud glucosé ou sur pomme de terre-carotte glucosé (P. C.) en tubes fermés par un capuchon métallique à vis assurant une étanchéité presque totale. Sur les 121 cultures obtenues, 3 seulement (cas 31) furent souillées par développement de cultures bactériennes de forme coccus ; elles furent purifiées par passage sur milieu éosine-bleu de méthylène.

En gélose de Sabouraud glucosée à 37°, le grain se couvre d'un duvet blanc entre le 2^e et le 4^e jour après l'ensemencement. Puis la culture se développe, atteignant des diamètres de 4 mm. au 5^e jour, de 8 mm. au 8^e jour et de 12 mm. au 10^e jour. Dans les tubes hermétiquement clos, elle ne dépasse pas 2 cm. de diamètre.

Le centre de la colonie est un dôme formé de filaments d'abord rayonnants puis entremêlés, blancs puis grisâtres et enfin bruns

fuligineux. Il peut s'y former une ou deux gouttes d'exsudat. La base de ce dôme est nettement délimitée soit par un fossé circulaire plus ou moins régulier, soit par une couronne de filaments perpendiculaires au milieu. Autour de ce dôme, les filaments enchevêtrés, parallèles au milieu, forment un plateau blanc puis beige ; la densité mycélienne est faible et entre les filaments, on peut apercevoir par placé le milieu de culture.

Aucun pigment ne diffuse ; mais le champignon envoie dans la gélose des filaments brun-noir : leur ensemble forme une demi-sphère d'un diamètre supérieur à la colonie aérienne et dont le centre correspond au point d'implantation du grain. Cette zone fuligineuse est visible tout autour de la colonie vue de face. Le revers de la culture est noir.

Si, au moment de l'ensemencement, le grain est trop enfoncé dans la gélose, la colonie développée aura un dôme central affaissé et son aspect sera celui d'un plateau fuligineux. Enfin, dans trois cas on a noté que les colonies présentaient un reflet rose.

L'aspect de la culture est identique sur gélose glucosée de Sabouraud à 20°, mais le premier duvet blanc n'apparaît pas avant le 4^e jour et la croissance de la colonie est plus lente.

Sur pomme de terre-carotte, l'aspect de la colonie est à peu près le même mais la surface est moins régulière et dans la partie moyenne le duvet filamenteux extrêmement mince laisse voir la gélose. Comme sur gélose de Sabouraud, le champignon envoie dans la profondeur de la gélose des filaments noirs qui forment une couronne débordant la colonie aérienne. Le développement est plus rapide sur P. C. que sur Sabouraud.

6^o ASPECTS MACROSCOPIQUES DES CULTURES REPIQUÉES SUR DIFFÉRENTS MILIEUX

La souche 18 est prise comme type.

Sur moût de bière gélosé et gélose de Sabouraud glucosée ou maltosée l'aspect des cultures est à peu près le même. C'est un feutrage ras, dense, blanc gris plus ou moins brunâtre, atteignant en 10 jours à 30°, 2 cm. 5 sur moût de bière et 1 cm. 3 à 1 cm. 5 sur Sabouraud, et couvrant la gélose des tubes de cultures en 1 mois. Sur gélose glucosée de Sabouraud, le développement semble un peu plus rapide à 37° qu'à 30°. Le revers de la culture est noir et la gélose en général non colorée peut prendre une légère teinte rosée.

Sur gélose peptonée non sucrée, sur P. C. et sur Czapek, le feutrage qui se développe en surface est assez lâche et ne dépasse pas 1 cm. après 10 jours et 2 cm. après 1 mois. Un pigment diffuse en quelques

jours dans la gélose ; il est de couleur brune sur milieu peptoné, sa teinte est rose brun sur P. C. et Czapek. Le champignon se développe abondamment en profondeur sur ces deux derniers milieux.

Les autres souches isolées donnent des cultures très semblables, plus épaisses et plissées sur moût de bière et Sabouraud sucré, parfois avec reflets verdâtres sur le premier milieu (souche 1) et coloration très foncée sur tous les milieux (souche 39).

La formation de pigment diffusible dans la gélose est un caractère constant. Les souches colorent en brun la gélose du milieu peptoné sans sucre ; cependant, les 3 souches étudiées du cas 23/27 font exception, le pigment diffusible apparaissant sur Sabouraud sucré. Le pigment diffusible rose brun est un caractère assez particulier de ce champignon qui permet de prévoir l'espèce en cause. Certaines souches donnent ce pigment sur presque tous les milieux (22, 33), d'autres presque uniquement sur Czapek et P. C. (4, 18, 39), mais dans ce dernier milieu la coloration peut être fugace. Nous avons noté sa présence dans les milieux sucrés chimiquement définis contenant comme source d'azote soit un mélange de nitrates de potassium et d'ammonium, soit de l'asparagine qui semble particulièrement favorable à sa formation.

7° ASPECTS MICROSCOPIQUES DES CULTURES

Les colonies sont formées de filaments enchevêtrés soit fins et hyalins, soit d'un diamètre un peu supérieur et à parois fuligineuses ; ceux-ci peuvent être ou peu bifurqués et à cloisons espacées ou à peine renflés, à cloisons rapprochées, fréquemment bifurquées et dont l'arrangement rappelle alors celui des mailles d'un filet. Les vrilles sont fréquentes et il est rare de rencontrer des chlamydospores. Le champignon ne produit pas de spores asexuées.

C'est sur milieu P. C. que l'on voit apparaître de petits points noirs après au moins un mois de culture, souvent après 2 mois et parfois après 4 à 5 mois, quand le milieu est presque desséché. Ces points noirs sont visibles en général dans la gélose, plus rarement en surface, parfois très nombreux sur le fragment de culture commencé. Ce sont des périthèces de forme ronde dans la gélose, de forme cylindro-conique ou en toupie aplatie, en surface du milieu. Leurs dimensions variables sont comprises entre 100 et 300 μ . Les périthèces aériens sont entourés de filaments blanchâtres flexueux qui rayonnent autour de lui. Ces filaments n'ont pas la valeur de fulcres ; au microscope ils ont une membrane brunâtre et sont formés par des filaments brun foncé enchevêtrés, de 2 à 5 μ de diamètre, qui constituent la paroi du périthèce. Celui-ci semble être clos ; aucun orifice

n'a pu être mis en évidence. Mais sur coupe de périthèce, la paroi de celui-ci est un peu amincie à l'opposé de la zone de fixation des asques.

En écrasant un périthèce entre lame et lamelle, on voit sortir un bouquet d'asques et de paraphyses partant d'une même base et disposés parallèlement ou légèrement en éventail. Les paraphyses sont des filaments fins assez flexueux et parfois bifurqués. Les asques sont en forme de massues allongées amincies à la base et enflées à l'autre extrémité. L'asque mûr mesure de 80 à 110 μ de long sur 17 à 22 μ dans sa partie la plus large. Sa paroi mince à sa base s'épaissit vers son sommet où elle peut atteindre 5 μ d'épaisseur ; à l'extrémité même, elle s'amincit brusquement et le contenu de l'asque prend à cet endroit la forme d'un téton. Ceci semble indiquer le mode de déhiscence de l'asque que nous n'avons jamais pu observer.

L'asque contient en général 8 ascospores, parfois 7. Ces ascospores sont ovales, allongés et mesurent 23 à 30 μ de long sur 8 à 10 μ de large ; 4 cloisons transversales les divisent en 5 cellules. Ce cloisonnement se fait en deux étapes, une première cloison divise la spore en deux parties inégales dont la plus petite donnera deux cellules et la plus grande, trois. Nous avons rarement observé des ascospores à 6 cellules (culture 4) ou même 7 ou 8 (culture 23-27). La paroi de la spore et les cloisons transversales sont en général hyalines, mais nous avons trouvé des spores brunes dans la souche 4 et légèrement brunâtres dans les souches 22, 31, 33.

8° CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES

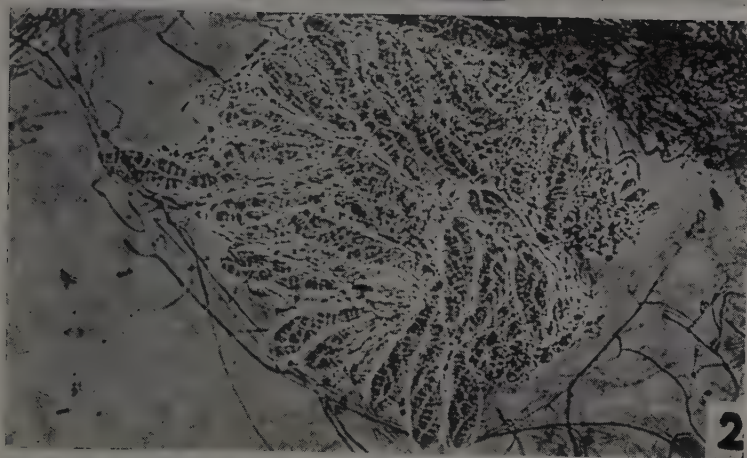
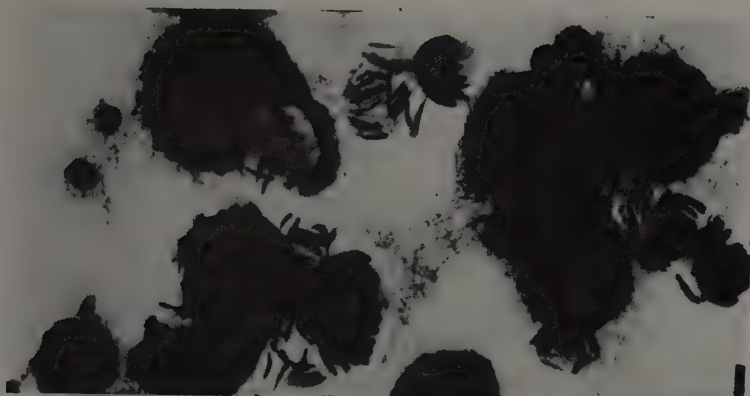
Le champignon est auxo-autotrophe et sa croissance est bonne sur une source d'azote minérale. Sur milieu chimiquement défini, il utilise bien les sucres suivants : glucose, galactose, saccharose et maltose ; sa croissance est plus lente et inférieure sur lactose. Les colonies poussées à 37° ont une taille un peu supérieure à celles poussées à 30°.

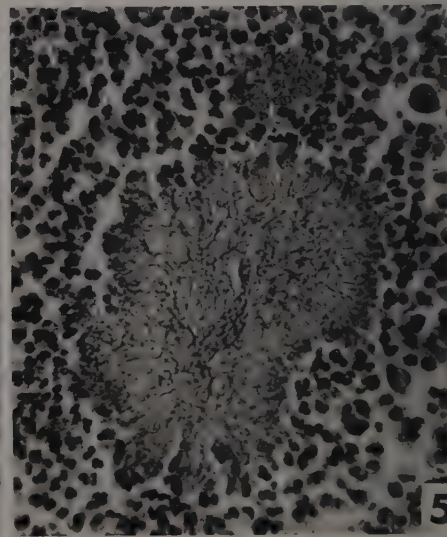
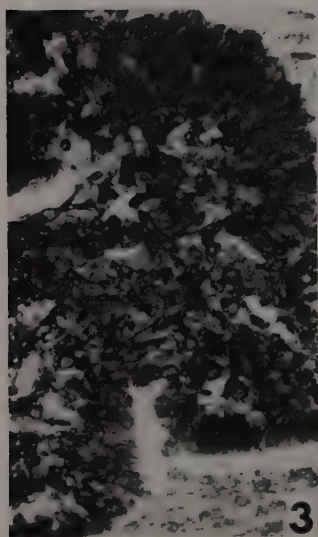
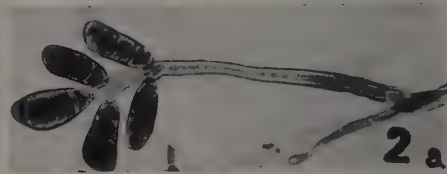
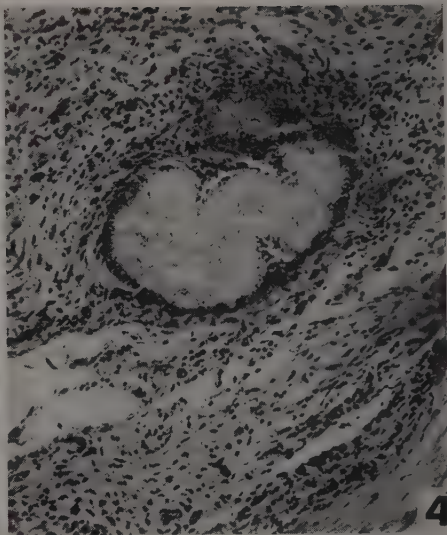
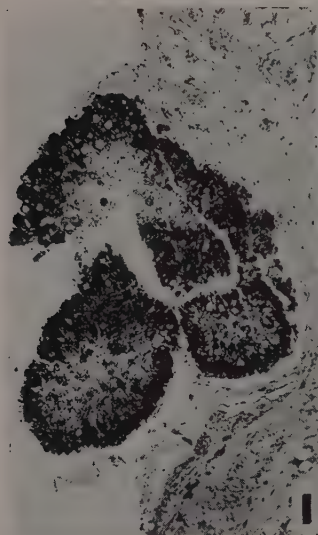
Planche V.

Fig. 1. — Périthèces de *Leptosphaeria senegalensis* légèrement écrasés entre lame et lamelle dans une goutte de bleu coton. Les asques très allongés sont disposés parallèlement. $\times 75$.

Fig. 2. — Contenu d'un périthèce à plus fort grossissement, les ascospores sont visibles dans les asques mêlés à des paraphyses. Préparation au bleu coton au lactophénol. $\times 270$.

Fig. 3. — Ascospores divisées en 5 cellules par 4 cloisons transversales. Préparation au bleu coton au lactophénol. $\times 1300$.





9^o DÉTERMINATION GÉNÉRIQUE ET SPÉCIFIQUE
DE CE CHAMPIGNON (*)

Nous avons rencontré diverses difficultés pour déterminer le genre auquel ce champignon appartient : tout d'abord la classification des champignons de ce type étant actuellement en pleine révision, nous nous sommes basés sur celle adoptée par ENGLER et PRANTL dans *Die Natürlichen Pflanzenfamilien*, ouvrage déjà ancien (13). La localisation des périthèces en position superficielle ou enfoncée dans le substrat végétal tient une place importante pour la classification de ce champignon dans tel ou tel groupe ; or, nous avons obtenu les périthèces en milieu gélosé qui n'a pas du tout la même valeur qu'un tissu végétal. Enfin, pour la détermination spécifique du champignon, la classe ou la famille du végétal qui l'héberge tient une place fondamentale ; or, nous ignorons le mode de vie saprophytique de l'agent causal.

Cependant, parmi les Ascomycètes, ce champignon appartient aux Pyrénomycètes par ses asques, tous orientés parallèlement dans un périthèce clos. La forme sphérique de cet organe et sa couleur noire font ranger ce champignon dans les *Sphaeriales*. Enfin, les caractères suivants le font classer dans les *Pleosporaceae* : périthèces isolés les uns des autres, enfoncés dans le substrat et sans fulcre, présence de paraphysoides entre les asques. Dans cette famille, c'est le genre *Leptosphaeria* Ces. et de Not. qui correspond le mieux aux caractères des ascospores en fuseau, formées de 5 cellules et de couleur brune.

(*) Nous remercions M. C. MOREAU de l'aide qu'il nous a apportée dans la détermination de ce champignon.

Planché VI.

Fig. 1. — Grain noir du cas n° 6 (n° 1195 B1) à *Curvularia lunata*. Sa structure fongique ressemble à celle du grain à *L. senegalensis*.

Hématoxyline-éosine. $\times 70$.

Fig. 2. — Fructification de *Curvularia lunata*. Spores cloisonnées, arquées, fixées sur le conidiophore. Culture sur lame montée au bleu coton au lactophénol.

2 a) $\times 520$. 2 b) $\times 170$.

Fig. 3. — Grain jaune du cas n° 6 (n° 1195 B2). Structure fongique rayonnée à la périphérie du grain.

Hotchkiss-MacManus. $\times 250$.

Fig. 4. — Grain du cas n° 30 (n° 2686 B), coloré à l'hématoxyline-éosine. Ce grain ressemble beaucoup à celui que donne *Monosporium apiospermum*.

$\times 70$.

Fig. 5. — Grain du cas n° 34 (n° 2898). Grain rose très petit à structure périphérique rayonnée.

Hématoxyline-éosine. $\times 250$.

Les champignons de ce genre sont des saprophytes, rarement des parasites de végétaux. N'ayant pas trouvé de *Leptosphaeria* dont la morphologie correspondait à celle du champignon que nous avons décrit, et étant donné le caractère parasitaire très particulier de ce germe, nous en faisons une espèce nouvelle que nous proposons de nommer *Leptosphaeria senegalensis* n. sp.

III. — Souches douteuses ou non identifiées.

Cas n° 6.

Observations cliniques. — B. F..., 25 ans, Maure venant de Kaedi sur les bords du fleuve Sénégal, présente des mycétomes multiples.

A) Au niveau de la fesse gauche volumineuse tuméfaction du volume d'une tête d'enfant avec une amorce de pédicule, constellée de fistules par où sortent des grains noirs et du pus. Mycétome encapsulé. Os non atteint.

B) A la face interne du mollet gauche, mycétome à grains noirs non fistulisé sus-aponécrotique à surface nodulaire respectant le squelette.

C) A la semelle plantaire droite, mycétome à grains jaunes non fistulisé très peu étendu respectant le squelette.

A et B) **Grains noirs** (n° d'histologie 1195 B₁ et 1195 B₃).

1° EXAMEN DIRECT DU GRAIN

C'est un gros grain noir de 1 mm. de diamètre. A l'examen microscopique après écrasement dans une goutte de bleu lactique, on distingue une zone centrale fuligineuse et une zone périphérique pénétrée par le bleu lactique. La structure du grain est vésiculaire et filamenteuse : les vésicules de 8 μ de diamètre ont une paroi épaisse et peuvent contenir de nombreux granules arrondis ; des hyphes hyalines, rubanées, d'un diamètre variable, contenant des granules, sont visibles à la périphérie du grain ; elles peuvent former des crosses et rejoindre la masse filamenteuse ou se terminer en doigt de gant.

2° HISTOPATHOLOGIE

Avec sa marge périphérique de vésicules enrobées dans un ciment brun foncé et son centre filamenteux plus clair, ce grain ressemble beaucoup à celui que provoque *Leptosphaeria senegalensis*. On peut cependant remarquer qu'il présente avec ce dernier quelques différences morphologiques.

— La marge périphérique comporte ici de plus nombreux filaments

que dans le grain de *L. senegalensis* ; son ciment est brun foncé mais non brun noir ; enfin, au Hotchkiss-MacManus la zone marginale est frangée d'un liséré qui prend le vert de méthyle, liséré qui n'existe pas dans *L. senegalensis*.

La taille moyenne des vésicules est inférieure à celle observée dans *L. senegalensis*. Toutefois, certaines vésicules peuvent atteindre 30 μ et plus.

— En région centrale les filaments deviennent souvent nombreux et leur paroi n'est très généralement pas colorée contrairement à celle des filaments de *L. senegalensis*.

— Les images inflammatoires sont assez superposables à celles provoquées par *L. senegalensis*, toutefois des réactions histiocytaïres pures ont été vues avec pénétration directe et dislocation du grain par des histiocytes et des cellules plasmodiales géantes.

3° CULTURES

Neuf grains sont lavés en eau distillée,ensemencés sur milieu Sabouraud en tubes fermés par un capuchon métallique à vis avec un mélange de pénicilline-streptomycine et placés à 20° ou 37°.

A 20°, la culture est très rapide et au 2^e jour on reconnaît des têtes aspergillaires. Nous pensons à une souillure et rejetons les tubes.

A 37°, 6 grains poussent comme les grains noirs habituels. Au 10^e jour, la colonie atteint 20 mm. de diamètre et comprend une zone centrale surélevée, correspondant au point d'implantation du grain et formée de filaments blancs au sommet, puis sur les pentes marron violacé ; la périphérie de la colonie est un tapis de filaments blanchâtres. Quelques gouttes d'exsudat sont visibles sur la colonie. Aucun pigment ne diffuse dans la gélose.

Plusieurs grains conservés pendant 3 mois à la glacière à 4° ont redonné, après ensemencement, des cultures pures du même champignon.

Les subcultures en tubes capuchonnés au coton, donnent un duvet noir serré, sur gélose de Sabouraud sucrée, plus lâche sur P. C. et Czapek et qui envahit rapidement la surface du milieu.

4° DÉTERMINATION DU PARASITE

La sporulation se produit sur tous les milieux, mais elle est particulièrement abondante et rapide sur milieu P. C. Les spores forment des bouquets à l'extrémité des filaments sur lesquels elles sont implantées directement. Elles sont formées de 4 cellules dont l'une

des cellules centrales est plus brune et plus grosse que les autres ; l'ensemble de la spore est arqué, ce qui fait classer ce champignon dans le genre *Curvularia* voisin d'*Helminthosporium*. Mme NICOT, du Laboratoire de Cryptogamie au Muséum National d'Histoire Naturelle a identifié ce champignon à *Curvularia lunata*, saprophyte commun sur plante dans les pays tropicaux.

5^o ESSAIS D'INOCULATION

Une culture au 6^e jour de croissance a été inoculée à un singe cercopithèque par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse et un grain a été introduit sous la peau au niveau de la racine de la queue. Aucun symptôme d'évolution n'apparaissait après 3 mois aux lieux d'inoculation.

6^o CONCLUSION

Ce grain ressemble beaucoup au grain de *L. senegalensis* et nous étions prêt à le classer dans ce groupe, considérant le *Curvularia* isolé comme un saprophyte, certaines cultures ayant été souillées par un *Aspergillus*, mais nous nous sommes reportés à la publication de BRIDGES sur des mycétomes du chien provoqués par *Curvularia geniculata* (5) avec isolement et détermination du champignon. Le grain ressemble tout à fait à la description et à la photographie données par l'auteur. Nous pensons donc qu'il n'est pas impossible que le *Curvularia* que nous avons déterminé soit l'agent responsable de ce mycétome. D'autant plus que le champignon a été isolé à plusieurs reprises et même 3 mois après prélèvement des grains conservés à la glacière à 4^o.

C) Grains jaunes (n^o d'histologie 1195 B₂).

1^o EXAMEN DIRECT DU GRAIN

Ce sont des grains de taille moyenne qui s'écrasent facilement entre lame et lamelle. Au microscope, ils paraissent plurilobés et de petits amas mycosiques sont séparés de la masse centrale par des cellules conjonctives et histiocytaires de l'hôte. A la périphérie du grain, on distingue des filaments à articles rectangulaires courts, à ramifications fréquentes, formant des arbuscules trapus. La masse centrale est faite d'hyphes grisâtres et de vésicules à parois minces contenant des granules ; les vésicules rondes ou piriformes de 9 μ de diamètre en moyenne, semblent formées par des hyphes moniliées.

2° HISTOPATHOLOGIE

Le centre et la périphérie du grain sont incolores à l'hématéine-éosine ; la partie moyenne forme une bande irrégulière d'épaisseur variable, nettement teintée de brun clair. Le bord du grain est très irrégulier, fortement teinté en rose par l'éosine et pouvant prendre un aspect massué. A fort grossissement, on distingue la structure du grain ; à la périphérie, celle-ci semble nettement rayonnante. La technique de Hotchkiss-MacManus colore en rose les éléments fongiques : les filaments de $2\ \mu$ de diamètre à articles courts et très ramifiés et les vésicules rares et petites ($5\ \text{à}\ 8\ \mu$). La densité fongique est forte et la présence de ciment incertaine.

3° CULTURE

Après lavage en eau distillée, les grains sont mis en culture en présence de pénicilline-streptomycine dans des tubes de gélose glucosée de Sabouraud, fermés par un capuchon métallique et placés aux températures de 20° ou 37° . A ces deux températures, les colonies ont le même aspect mais la croissance est un peu plus rapide à 37° qu'à 20° .

Les filaments mycéliens apparaissent dès le 2^e jour et le grain noircit ; au 10^e jour, ils forment un dôme filamenteux dense et gris qui se prolonge par un tapis blanc verdâtre, descendant en pente douce. Après un mois, la colonie a le même aspect et mesure environ 3 cm. de diamètre ; son revers est noir et aucun pigment ne diffuse dans la gélose. Au cours des mois suivants, la culture continue à s'étendre et à s'épaissir ; le duvet peut s'aplatir à la périphérie et la surface est bosselée noirâtre ou jaunâtre.

Au repiquage sur gélose de Sabouraud, sans capuchon métallique, l'aspect de la colonie reste le même : énorme dôme formé d'un feuillage blanc gris très long, atteignant 5 cm. de diamètre après 1 mois de culture et portant des gouttes d'exsudat.

4° ASPECT MICROSCOPIQUE

Sur milieu pomme de terre-carotte gélosé où le champignon donne un feuillage très peu dense et couvrant le tube, on peut trouver après plusieurs mois de culture des pycnides noires, rondes, de 100 à 200 μ de diamètre. Ces pycnides placées entre lame et lamelle dans du bleu coton au lactophénol, laissent échapper une gelée

brun clair réfringente contenant une multitude de spores allongées, bacilliformes, droites ou légèrement arquées (2 à 3 μ de long sur 0 μ 5 à 0 μ 8 de large) à extrémités arrondies ou pointues.

5° PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES

Du point de vue physiologique, le glucose, le galactose, le saccharose et le maltose sont bien utilisés et il apparaît des sclérotas dans les milieux ; la culture sur lactose est semblable à celle sur milieu témoin sans sucre. La croissance du champignon est plus rapide à 27°-30° qu'à 37°. L'inoculation d'une colonie adulte au singe cercopithèque a échoué.

Cas n° 30.

Mycétome fongique à grains jaunes (n° d'histologie 2686 B). — Vieux pêcheur Toucouleur vivant sur le fleuve à Podor. Présente depuis 2 ans un mycétome à grains jaunes du pied droit. Les orteils sont boudinés. Il existe des fistules à la face dorsale de l'avant-pied ; la semelle plantaire est respectée. Les lésions osseuses sont importantes et des géodes sont visibles au niveau des métatarsiens et des orteils.

1° LE GRAIN

Les grains jaunes, arrondis, très nombreux, mesurant moins de 1 mm. de diamètre, sont mous et s'écrasent facilement.

Après écrasement entre lame et lamelle, le grain paraît au microscope très semblable au grain jaune du cas 6 ; les vésicules semblent cependant plus grosses et la bordure du grain parfois massuée.

Sur coupe histologie colorée à l'hématéine-éosine, le grain est absolument incolore, en général ovalaire, unique ou par 2 ou 3 ; il ne dépasse pas 400 μ dans sa plus grande dimension. Cependant, 3 grains dans un même abcès ont une forme moins régulière et leur périphérie teintée par l'éosine présente un aspect massué. La structure fongique du grain se devine à fort grossissement et sa structure périphérique semble rayonnée. La technique de Hotchkiss-MacManus colore en rose les membranes : les filaments sont fins (1 à 2 μ d'épaisseur), rubanés et souvent accolés ; les vésicules peu nombreuses, atteignant de 10 à 12 μ de diamètre, se retrouvent surtout au centre du grain.

Cette structure du grain rappelle tout à fait celle du grain de *Monosporium apiospermum* ou de sa forme sexuée *Allescheria boydii*. La réaction inflammatoire est banale, essentiellement polynucléée.

2° CULTURE

Dix-huit grains ont été ensemencés : 12 sur Sabouraud à la streptomycine dont 6 à 30° et 6 à 37°, 3 sur P. C. et 3 sur gélose-peptone sans sucre. Seuls les grains placés à 37° sur Sabouraud et P. C. ont donné des cultures ; leur apparition a été très tardive, puisque ce n'est pas avant le 10^e jour qu'un début de développement s'est manifesté à l'intérieur de la gélose Sabouraud.

Au 30^e jour, la colonie est formée d'un mamelon conique de 3 mm. de haut, noir, avec nodules blancs, entouré d'une auréole claire, faite de filaments givrés, parallèles à la gélose. Le revers est noir verdâtre ; aucun pigment ne diffuse dans la gélose.

Un mois après repiquage sur gélose Sabouraud, la colonie a le même aspect : dôme très tombé, feutré, gris ras, qui atteint 1 à 2 cm. de diamètre.

Les colonies ne sont formées que de filaments enchevêtrés à parois brunes, de 2 à 4 μ de diamètre, ne portant aucune spore.

La croissance du champignon est un peu moins rapide à 37° qu'à 30°. Le galactose, le maltose et le saccharose sont aussi bien utilisés que le glucose ; le lactose un peu moins bien.

Les deux derniers mycétomes n^{os} 14 et 34 sont à grains fongiques rosés de très petite taille. L'étude de ces deux cas est malheureusement très fragmentaire.

Cas n° 14

(sans histologie).

Ouoloff de Matam présente depuis 10 ans un mycétome du pied gauche ulcéré au niveau du talon. Le cou-de-pied est entièrement envahi. Il n'y a pas de fistulisation mais les nodules sous-cutanés sont nombreux. Les lésions osseuses intéressent le calcanéum, le cuboïde, l'astragale, le scaphoïde et l'extrémité inférieure du tibia. Il existe une énorme adénopathie inguinale.

Les grains sont très petits, rosés, non hémateiphiles et paraissent massués.

Culture. — Douze grains ont été ensemencés directement : 3 restent stériles, les autres donnant des cultures visibles dès le 2^e jour et atteignant au 7^e jour 17 à 20 mm. de diamètre. Ces colonies, d'aspect inhabituel, sont plates, lisses, humides et gaufrées par place, d'un blanc sale, peu immergées, à centre légèrement surélevé.

A l'examen microscopique on reconnaît un feutrage d'hyphes

hyalines et on note la fréquence de nombreuses vrilles simples.

Ces cultures ayant été perdues n'ont pu faire l'objet d'une étude complète.

Cas n° 34.

(n° d'histologie 2898 B).

Ouoloff habitant Tivaouane et n'ayant jamais vu le fleuve Sénégal. Mycétome de l'avant-pied et de la semelle plantaire droite : fistulisé et étendu aux os du pied : métatarsien, scaphoïde, cuboïde et cunéiforme. Ici aussi très gros ganglions inguinaux et poplités.

Les grains recueillis par le chirurgien sont très petits, difficiles à voir, donnant l'impression d'un piqueté hémorragique sur les sections biopsiques. Ils sont d'abord appelés rouges et ne sont pas encapsulés.

Sur coupes histologiques, on est frappé d'emblée par la rareté et les petites dimensions des grains (100 à 250 μ). Ces grains, bien que non spontanément pigmentés, révèlent leur nature maduromycosique sur préparations ordinaires (hémalun-éosine) et mieux encore en contraste de phase, après coloration par les techniques d'argenta-tion ou de Hotchkiss-MacManus. Ils sont formés de filaments grêles (2 μ d'épaisseur) enchevêtrés dans le centre du grain, orientés radiairement à la périphérie.

Ces filaments se renflent en vésicules de 5 à 10 μ de diamètre, visibles en toutes régions. Enfin, des massues cernent le grain, bien visibles après argenta-tion. Il ne semble pas exister de ciment interstitiel.

La réaction inflammatoire est ici essentiellement polynucléée.

Les 12 grainsensemencés ne se sont pas développés.

Ces deux observations (cas 14 et 34) sont très incomplètes, puisque sur ces deux mycétomes on ne possède qu'une culture (cas 14) et qu'un examen anatomo-pathologiques (cas 34). Mais il s'agit chaque fois de grains roses *maduromycosiques*.

DISCUSSION

Du point de vue mycologique, ce travail vient compléter, préciser et rectifier l'étude histopathologique que nous avons antérieurement publiée sur les mycétomes du Sénégal et de la Mauritanie (7).

Sur les 22 mycétomes à grains noirs que nous avons étudiés, 13 ont pour agent *Madurella mycetomi*. Même si l'on ajoute à ces chiffres, 3 souches de ce champignon isolées antérieurement au début de ce travail, cette proportion de *M. mycetomi* par rapport aux

mycétomes à grains noirs est certainement faible en comparaison de ce qui a été trouvé antérieurement dans des régions d'Afrique du même hémisphère et de même climat : 13/15 dans la région du Tchad (11), 6/6 aux Somalis (12) ; il semble que la proportion soit forte également au Soudan, car un nombre important des souches isolées par ABBOTT a été identifié à *M. mycetomi* par MACKINNON (19).

Un agent de grains noirs a été isolé et décrit, *Leptosphaeria senegalensis*, champignon parfait de la classe des Ascomycètes. Il a été isolé à l'état pur dans les 8 cas étudiés par nous et dans 2 autres cas par le docteur DARASSE (24). La réalité de ce champignon comme agent de mycétome est donc certaine. Si sur coupe ce grain se différencie facilement du grain filamenteux compact de *M. mycetomi*, il est plus difficile à distinguer du grain vésiculeux de la même espèce. On y trouve des filaments rubanés d'un diamètre constant et à cloisons espacées très différents des filaments contournés de *M. mycetomi*. La paroi des éléments fongiques est le plus souvent brune, elle est toujours hyaline chez *M. mycetomi*. Enfin, les amas bactériens décrits à l'intérieur de certains grains n'ont jamais été signalés chez *M. mycetomi*. Dans notre étude histopathologique antérieure (7), ces deux types de grains ont été confondus. Il n'est pas impossible que cette nouvelle espèce existe dans d'autres régions comme agent de mycétome. L'une des souches isolées à Fort-Lamy et décrite comme *Madurella* sp. ressemble à *L. senegalensis*, la coupe du grain également ; mais cette souche ne nous a jamais donné ni asque ni ascospore.

Comme autres agents de mycétome à grains noirs, la réalité du *Curcularia* sera à vérifier ; quant à la présence de *Madurella grisea* que nous avons signalée antérieurement (22), elle n'est pas certaine, car la souche ainsi nommée a produit des pycnides sporulées.

Enfin, nous ne sommes absolument pas certains de la présence de *Monosporium apiospermum* ou de sa forme sporulée *Allescheria boydii* comme agent de mycétome à grains blancs au Sénégal et en Mauritanie. Nous espérons résoudre ce problème en poursuivant l'étude des deux souches des cas n° 6 à grains jaunes et n° 30 et en étudiant de nouvelles souches qui seront isolées dans l'avenir.

Considérations épidémiologiques et étiopathogéniques.

Une des plus récentes synthèses sur les données épidémiologiques concernant les mycétomes a été faite par VANBREUSEGHEM à l'occasion du 50^e anniversaire de la Société de Pathologie Exotique (27). Cet auteur insiste sur deux points, la répartition géographique des mycétomes et le mode de contamination.

Dans la bande sahélienne et prédésertique qui s'étend entre Atlantique et Mer Rouge, dominent les mycétomes à *M. mycetomi*, *S. somaliensis*, *S. pelletieri* et l'incidence des pieds de Madura est élevée. Elle est au contraire beaucoup plus faible en région tropicale de forêt et en région équatoriale, où s'observent surtout les espèces *A. boydii*, *M. apiospermum*, *S. madurae* et *S. brasiliensis* ; *M. mycetomi* et *S. pelletieri* sont pratiquement inconnus dans ces régions.

L'accord est loin d'être fait sur le mode de contamination. La notion de traumatisme, circonstance favorisant la pénétration transcutanée du parasite, est généralement admise, mais la nature de ce traumatisme est discutée ; de nombreux auteurs pensent que les épineux en porteraient la responsabilité. Devant certains cas où tout traumatisme semble absent, ABBOTT (1), puis VANBREUSEGHEM (27) suggèrent la possibilité d'une pénétration du champignon par une voie autre que cutanée et une localisation secondaire au membre inférieur (deux cas osseux primitifs de ABBOTT).

Si l'on envisage ces deux problèmes sous l'angle de nos observations personnelles, on ne peut manquer de faire quelques remarques complémentaires.

1° Tous les mycétomes maduromycosiques à grains noirs, aussi bien à *M. mycetomi* qu'à *L. senegalensis*, proviennent de la même région, la vallée du fleuve Sénégal. Or là, les conditions d'existence des populations riveraines sont réglées non pas tant par une climatologie spéciale, qui est celle de tout le Sénégal avec longue saison sèche (novembre à juin), courte saison des pluies (juillet à octobre) et pluviométrie équivalente à celle du reste du territoire (500 mm.), mais bien plus par la crue annuelle du fleuve. Celle-ci commence en juillet, inonde largement les rives et ce n'est que vers la fin novembre que l'eau commence à se retirer. Pendant la crue, les travaux agricoles sont arrêtés, mais ils reprennent avant la décrue complète, nombre d'agriculteurs commençant à préparer leurs champs alors qu'une couche d'eau peu profonde les recouvre encore ; ajoutons que le travail se pratique pieds nus.

Le fait que nos mycétomes à grains noirs ne proviennent que de la vallée du Sénégal, et que par contre les autres espèces sénégalaises et mauritaniennes (*S. pelletieri*, *S. madurae*, *S. somaliensis*) sont rencontrées dans des régions non inondées (savane, sahel, région prédésertique) laisserait à penser que *M. mycetomi* et *L. senegalensis* trouvent des conditions de développement favorables dans la crue annuelle du fleuve.

2° La notion du traumatisme porte d'entrée du parasite reste pleine d'inconnues. L'interrogatoire des malades est décevant : d'une part, la très lente évolution de la maladie ne permet jamais de reconstituer valablement l'anamnèse, d'autre part, tous les

malades, marchant pieds nus, évoquent volontiers un traumatisme antérieur par piqûre d'épineux ou autre. Un fait reste certain, à trois reprises le chirurgien a retrouvé une épine (*) dans la profondeur des tissus atteints. Cette découverte perd peut-être de sa valeur si l'on songe que les sujets atteints de pied de Madura n'en continuent pas moins à vaquer à leurs occupations et peuvent fort bien s'être enfoncé cette épine dans un pied déjà tuméfié et gourde, du fait de ses lésions inflammatoires. Le ramollissement de la plante du pied par le séjour dans l'eau pendant le travail en période de décrue du fleuve favoriserait-il par ailleurs la pénétration du parasite ? Ce n'est pas impossible.

Quant à la possibilité d'une localisation profonde sans porte d'entrée cutanée décelable, éventualité évoquée par ABBOTT et VANBREUSEGHEM, ne faudrait-il pas simplement la considérer comme une manifestation du cheminement lymphatique électif vers l'amont (signalé par ANDRÉ et ses collaborateurs) des histiocytes chargés de fragments mycéliens, avec étape cutanée ou hypodermique brûlée dans le cas présent ?

Pour tenter de résoudre ces questions, nous nous proposons de poursuivre l'enquête sur les mycétomes en unifiant notre mode d'investigation et en le conduisant selon un protocole déterminé.

Il serait par ailleurs fort instructif de savoir si des chercheurs comme ABBOTT qui ont une très grande expérience des mycétomes à grains noirs du Soudan apportent au dossier de cette passionnante question des données épidémiologiques superposables aux nôtres (**).

Enfin et surtout des recherches vont être entreprises pour essayer de préciser la localisation dans la nature de *M. mycetomi* et de *L. senegalensis*.

Laboratoire de Biologie des Forces Terrestres de Dakar.

*Laboratoires d'Anatomo-Pathologie et de Mycologie
de l'Institut Pasteur de Dakar et Paris.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT (P.). — Mycetoma in the Sudan. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.*, 1956, 50, 11-30.
2. BÈZE (M.), GONDOTE (E.) et ZINSOU (R.). — L'aspect chirurgical des mycétomes à Dakar. *Méd. Afrique noire*, 1958, 5, 416-419.

(*) Il s'agissait dans les trois cas d'épines d'Acaciées. ABBOTT (1) au Soudan fait des constatations identiques avec neuf fois des épines retrouvées dans les tissus des mycétomes. DESTOMBES et coll. (12) signalent la présence d'une épine dans un mycétome très localisé et non fistulisé.

(**) Dans son texte en effet, ABBOTT (1) fait une carte globale des mycétomes, sans discrimination de l'espèce en cause.

3. BORELLI (D.). — *Madurella mycetomi*: fialides, fialosporos, inoculation al raton. *Bol. Venez. Lab. Clin.*, Caracas, 1957, 2, 1-15.
4. BOUFFARD. — Du mycétome à grains noirs en Afrique. *Ann. d'Hyg. et de Méd. colon.*, 1905, 8, 579-590.
5. BRIDGES (C. H.). — Maduromycotic mycetomas in animals. *Curvularia geniculata* as an etiologic agent. *Amer. J. Path.*, 1957, 33, 411-420.
6. BRUMPT (E.). — Les mycétomes. *Arch. Parasitol.*, 1906, 10, 489-572.
7. CAMAIN (R.), SEGRETAIN (G.) et NAZIMOFF (O.). — Etude histopathologique des mycétomes du Sénégal et de la Mauritanie. *Sem. Hôp. Paris. Path. et Biol.*, 1957, 33, 923-938.
8. CHAMPEAU. — Note préliminaire sur les mycétomes d'A. O. F. *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1950, 25, 80-85.
9. CHAMPEAU. — A propos de mycétomes à grains noirs de l'A. O. F. (signification du grain). *Ann. Parasit. hum. comp.*, 1954, 29, 135-148.
10. DEJOU (L.) et NAVARRANNE. — Les mycétomes. *Méd. Trop. Marseille*, 1953, 13, 449-465.
11. DESTOMBES (P.). — Contribution à l'étude des mycétomes en Afrique française. Introduction. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 815-817.
12. DESTOMBES (P.), DUTOIR (J.), MARGUET (J.), MARIAT (F.) et SEGRETAIN (G.). — Les mycétomes en côte française des Somalis. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 575-581.
13. ENGLER (A.) et PRANTL (K.). — Die Natürlichen Pflanzenfamilien. I. Teil, Abt. I. Wilhelm Engelmann édit., Leipzig, 1897.
14. GRIEWANK (M.) et LAVEAU (M.). — Sur un cas de mycétome à grains rouges. Etude clinique et microscopique. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1919, 12, 478.
15. LANGERON (M.) et VANBREUSEGHEM (R.). — Précis de Mycologie. Masson édit., Paris, 1952.
16. LAVERAN (A.). — Au sujet d'un cas de mycétome à grains noirs. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1902, 47, 773.
17. LAVERAN (M.). — Tumeur provoquée par un microcoque rose en zooglées. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, 58, n° 2, 340.
18. LE DANTEC. — Etude bactériologique sur le « Pied de Madura » au Sénégal (variété truffoïde). *Arch. Méd. navale*, 1894, 62, 447.
19. MACKINNON (J. E.). — A contribution to the study of the causal organisms of maduromycosis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 48, 470.
20. NOC (F.) et JOUENNE. — Les mycétomes à grains noirs du Sénégal. *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, 36, 365-385.
21. O'CONNOR (H.). — Les mycétomes en Afrique Occidentale Française. *Méd. Trop.*, 1958, 18, 245-259.
22. SEGRETAIN (G.). — Diagnostic biologique des maduromycoses. *Sem. Hôp. Paris. Path. et Biol.*, 1957, 33, 951.
23. SEGRETAIN (G.). — Sur les phialides et phialosporos produites par *Madurella mycetomi*. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, 247, 130-132.
24. SEGRETAIN (G.), BAYLET (J.), DARASSE (H.) et CAMAIN (R.). — *Leptosphaeria senegalensis* n. sp., agent de mycétome à grains noirs. *C. R. Acad. Sci.*, 1959, 248, 3730-3732.
25. SEGRETAIN (G.) et MARIAT (F.). — Contribution à l'étude de la Mycologie et de la bactériologie des mycétomes du Tchad et de la Côte des Somalis. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 833-862.

26. THIROUX (A.) et PELLETIER (J.). — Mycétome à grains rouges de la paroi thoracique. Isolement et culture d'une nouvelle Oospora pathogène. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1912, 5, 585.
27. VANBREUSEGHEM (R.). — Epidémiologie et thérapeutique des pieds de Madura au Congo Belge. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1958, 51, 793-814.

L'AMIBIASIE AURAIT-ELLE UN NOUVEAU VISAGE AU VIETNAM ?

Par H. BESSEIGE et J.-L. RIGAUD (*)

Nous avons eu, entre les mains, une statistique concernant les activités du Laboratoire de bactériologie de l'Hôpital Grall, entre 1953 et 1958 ; nous en avons retenu des chiffres qui viennent corroborer les notions que nous avions acquises au Vietnam durant cette période, et nous en avons été surpris.

En effet :

— en 1953 sur 18.268 examens de selles pratiqués, 3.921 montraient la présence d'amibes ou de kystes dysentériques, soit 21 0/0 des examens positifs dans la recherche systématique de l'amibiase ;

— en 1956, 5.743 examens furent encore pratiqués : 754 étaient positifs, soit 13 0/0 ;

— en 1957 pour 5.903 examens : 321 étaient positifs, soit 5 0/0 ;

— en 1958 pour 5.253 examens : 143 étaient positifs, soit 2 0/0 et sur ces 143 examens positifs, on trouva 121 fois des amibes type *minuta*, 14 fois des kystes et 8 fois seulement des amibes dysentériques hématophages.

L'amibiase prendrait-elle un nouveau visage au Vietnam ? Question difficile à résoudre, à laquelle il nous faut sinon répondre de façon satisfaisante, du moins réfléchir.

L'Extrême-Orient a toujours été considéré comme le territoire d'élection de l'amibiase et cette maladie dans la période qui va de 1940 à 1954 a grevé lourdement les statistiques hospitalières de chiffres extraordinaires, affirmant hautement la prééminence de l'amibe dans la liste pourtant longue des générateurs d'affections tropicales.

Depuis que le calme est retombé sur les grandes étendues du Sud-Est Asiatique, le paysan vietnamien a retrouvé sa rizière apaisée, l'énorme masse du Corps Expéditionnaire Français est répartie vers de nouveaux horizons et l'amibiase, pourtant purement autoch-

(*) Séance du 8 juillet 1959.

tone, a vu se rétrécir son domaine dans la liste imposante de la morbidité annuelle donnant l'impression qu'elle disparaissait. La réalité est tout autre, elle ne disparaît pas, elle change d'allure. Il est bien évident que les services hospitaliers ne voient plus les aspects hautement individualisés des amibiases intestinales ou hépatiques longuement décrits dans de multiples publications antérieures. On trouve de plus en plus rarement l'amibe dans les examens de selles systématiques et encore la plupart du temps sous forme d'*Entamoeba minuta* ; le syndrome clinique dysentérique a perdu sa fréquence, restant surtout l'apanage des Européens. Par contre, les consultations restent toujours riches en malades colitiques, chez lesquels une amibiase ancienne parfois même passée inaperçue peut sembler à la base de la riche symptomatologie décrite par les patients, symptomatologie intestinale et symptomatologie à distance, résonance neuro-végétative de la lésion primitive.

Et l'on en arrive à l'éternelle conclusion : que l'amibe n'est pas tout et qu'en réalité elle n'est peut-être même qu'une banalité. Ce qui est important, ce n'est pas le protozoaire lui-même, ce sont les circonstances qui vont permettre à ce protozoaire d'exacerber son pouvoir pathogène, de se transformer d'une forme anodine en une forme agressive ; pour tout dire, seules comptent les conditions qui vont permettre à l'amibiase d'infestation de s'imposer en tant qu'amibiase maladie et ces conditions se résument surtout dans le mode de vie des collectivités en proie aux attaques journalières amibiennes, attaques par infiltration lente qui ne demandent qu'à se transformer en des assauts violents capables d'envahir un groupe important d'individus.

Nous diviserons les dernières années écoulées en 2 périodes : la période de guerre et la période de paix. Cette paix nouvellement retrouvée, fut rendue différente de la paix d'avant 1940 par la disparition des troupes françaises et par les nouvelles conditions imposées à ce pays à la suite de son accession à une indépendance totale.

Avant 1940, l'amibiase aiguë était reconnue comme l'affection majeure du pays. On avait à lui opposer l'Emétine, le Stovarsol et la pâte de Ravaut, et on parlait déjà des iodoquinoléiques ; mais les médications employées semblaient suffisamment juguler l'affection.

L'occupation japonaise avec la raréfaction des produits pharmaceutiques devait poser des problèmes aigus pour la population européenne. L'amibiase prit une allure gravissime due au fait que les malades déjà carencés ne pouvaient de plus être rapatriés en Europe. Il est bien évident que dans ces circonstances exceptionnelles, le médecin et l'hygiéniste étaient dépassés par les événements.

Le vrai problème fut posé par la guerre d'Indochine et l'arrivée en Extrême-Orient d'un Corps Expéditionnaire Français extrêmement important et aidé dans la lutte contre la maladie par un Service de Santé très étoffé et bien outillé. L'amibiase devint alors le souci majeur des médecins du C. E. F. E. O. — du médecin de bataillon au médecin d'hôpital —. Ce devait être la maladie de base, grevée peut-être d'une faible mortalité, mais qui allait peser lourdement sur les indisponibilités et le nombre des rapatriements sanitaires.

Les années s'écoulaient, les hommes reviennent pour un deuxième, puis un troisième, quelquefois même un quatrième séjour et l'on va voir l'amibiase prendre une ampleur inattendue. Les fatigues de la guerre, les activités opérationnelles continues, les conditions géographiques de la campagne amenant l'occupation massive mais quasi exclusive des régions côtières et deltaïques, magnifiques bouillons de cultures, les traitements mal suivis au niveau des unités combattantes, la mauvaise alimentation due aussi bien à l'excès des rations conditionnées qu'aux nourritures locales mal adaptées, trop riches en graisses, en crustacés, en épices, auxquelles s'ajouta l'abus de l'alcool créant un état intestinal favorable à la greffe parasitaire, toutes ces circonstances firent que la dysenterie amibienne, pratiquement soignée, peut-être à tort d'ailleurs au niveau des corps de troupe jusqu'en 1949, envahit les salles d'hôpitaux, pour arriver par exemple en 1953 à être à l'origine de 14.620 hospitalisations et 975 rapatriements sanitaires.

La même année, la proportion des amibiens rapportée à l'effectif moyen mensuel était de 0,06. Le nombre des abcès du foie opérés à l'Hôpital Grall de Saigon passait de 4 en 1950 à 50 en 1954.

Si l'on considère les statistiques de la seule formation hospitalière de Saigon, où restent actuellement encore en service des médecins français, on voit que le seul service des Officiers a eu à traiter en 1950 : 283 cas d'amibiase ; en 1951 : 215 cas (plus d'un quart des hospitalisations) ; en 1952 : 318 cas ; en 1954 : 354 cas.

Plus éloquent encore, est le chiffre des rapatriements sanitaires :

— 1950 : 486 rapatriés classés pour le Sud par les Commissions hebdomadaires.

— 1951 : 346 soit 22 0/0 du total des rapatriés.

— 1952 : 462 (pendant que le Nord de son côté en rapatriait 425).

— 1954 : 414.

A cette période s'opposa la période post-opérationnelle ; le Corps Expéditionnaire après avoir quitté le Tonkin, stationna dans le Sud, puis rapidement rentra en masse laissant derrière lui quelques Unités de liquidation et l'on peut considérer qu'à partir de juin 1957 ne subsistaient au Vietnam que de très petites collectivités mili-

taires, l'ensemble européen y étant représenté par des fonctionnaires des Missions culturelles et diplomatiques, des commerçants, des planteurs, des agents d'affaires et quelques retraités.

L'Hôpital Grall fut reconverti en hôpital général soignant autochtones et européens, civils et militaires, et l'on vit les statistiques suivantes s'établir pour l'ensemble des services médicaux de l'hôpital et non plus pour le seul service des Officiers :

— 1957 : Amibiases intestinales	60 cas
Amibiases hépatiques	48 cas
— 1958 : Amibiases intestinales	43 cas
Amibiases hépatiques	27 cas

soit respectivement 1,2 0/0 et 0,8 0/0 des hospitalisations pour une affection qui longtemps représentait le quart de la morbidité annuelle.

En ce qui concerne les amibiases intestinales, 83 0/0 des cas furent observés chez des européens, dans un hôpital dont 56 0/0 des malades traités en Médecine étaient des asiatiques. Parallèlement en 1958, l'Institut Pasteur de Saigon sur 2.830 examens ne trouvait que 16 fois des *E. histolytica* et 51 fois des *E. minuta* et 137 fois des kystes à 4 noyaux.

Nous abordons donc une période qui donne une notion plus nette de l'amibiase pure du Sud-Vietnam, telle qu'elle se présente dans sa réalité autochtone. Il ne s'agit plus d'une poussée quasi épidémique au niveau d'une collectivité importée qui va réagir à l'agression amibienne avec ses propres défenses, acquises dans son pays d'origine et sans doute perturbées au cours de sa transplantation, nous allons voir l'amibe mener sa campagne dans son pays contre les habitants de ce pays et contre les rares étrangers qui sont appelés soit par tourisme, soit par métier, à y passer ou à y séjourner.

L'autochtone va réagir à cette attaque d'une façon apparemment satisfaisante. Dès sa jeunesse, il va entrer en contact avec le protozoaire et va faire son amibiase. Cette amibiase pourra parfois se révéler éclatante et sera soignée immédiatement et correctement dès le diagnostic posé. Mais aussi, elle pourra passer inaperçue et souvent d'ailleurs elle se camouflera sous les apparences d'une diarrhée d'allure banale, qui ne fera pas ses preuves bactériologiques et pour laquelle on n'interviendra pas avec la médication spécifique. L'autochtone traversera cette affection méconnue sans dégâts bruyants, protégé qu'il est par sa flore intestinale, son habitude du climat, son régime alimentaire personnel, toutes choses auxquelles il est habitué depuis sa naissance et il entrera de plain-pied dans l'état colitique car il ne pourra s'opposer malgré tout aux séquelles anatomiques laissées par les atteintes des protozoaires sur la paroi de son

intestin. C'est rapidement qu'il se présentera à nous comme un colitique et ceci même au cours de sa jeunesse et il n'est qu'à se reporter à ce propos aux étonnants lavements barytés pratiqués chez les jeunes Vietnamiens de 15 à 20 ans.

Nous verrons défiler alors devant nous la collection des dystoniques neurovégétatifs dont l'épine irritative est toujours colique et dont le Vietnam présente une richesse extraordinaire de cas.

L'importé, européen en général, va se conduire comme le soldat du Corps Expéditionnaire, mais un soldat sans fatigue de guerre, infiniment mieux alimenté évidemment et surtout un individu vivant moins en collectivité, ce qui est important. Il subira son infestation rapidement, souvent dès son arrivée et sera à la merci de l'abus alcoolique d'un soir, de la purge savante absorbée « pour ramoner », de la fatigue et des excès d'une partie de chasse, mais il le sera de façon plus individuelle et moins spectaculaire. Si, nous nous adressons à un Vietnamien de retour d'un long séjour à l'étranger, comme cela se rencontre si souvent dans ce pays où il n'est pas rare de voir des gens revenir après 10 ans passés en France, il se présentera comme un sujet neuf et fera une amibiase aiguë à type d'importé récent. Les années passant, l'importé se « vietnamisera » et ne se présentera plus au médecin que pour des troubles apparents pour lesquels il faudra rechercher évidemment par esprit de système : l'amibiase sous-jacente.

Il faut dire également qu'actuellement l'europpéen en général, non collectivisé, peu fonctionnarisé, n'ayant pas un médecin à sa disposition entière ne passera pas son existence dans les salles de consultations et de visites et souvent pour lui l'analyse de selles sera un examen auquel il ne pensera pas ou s'il y pense il ne le répétera pas systématiquement avec ou sans réactivation jusqu'à une réponse qui serait indubitablement positive.

Se pose alors le problème du traitement, problème social cette fois. Devant un autochtone qui vit sa vie de tous les jours dans son pays et fait une affection endémique sur le mode mineur, et devant un importé qui lui n'appartient plus à la classe des gens pour lesquels l'Etat paie des soins et accepte des arrêts de travail et des rapatriements sanitaires, il ne sera guère possible de proposer la mise à l'hôpital ou le retour au pays natal. Il sera donc aussi difficile de traiter l'amibiase quand on la dépistera ou toutes les fois qu'on y pensera avec les médicaments majeurs qui restent toujours à la disposition du thérapeute. Et c'est surtout le colitique qu'on soignera correctement parce que le traitement imposé permet la continuation du métier, mais ce traitement est bien tardif et c'est avant qu'il faudrait systématiquement songer à attaquer l'amibe.

Or, paradoxalement, à l'horizon thérapeutique se lèvent des

multitudes de médicaments et au moment où les laboratoires assaillent les services hospitaliers en vue d'expérimentations sérieuses, l'amibiase nous échappe; d'une part le malade évite l'hôpital et d'autre part l'amibe perd sa virulence, n'existant plus que par sa présence seule dont la constatation va d'ailleurs se raréfiant et non plus par l'expression agressive de son pouvoir pathogène.

Et maintenant, il nous faut répondre à la question posée : l'amibiase prend-elle un visage nouveau au Vietnam ? Incontestablement oui, elle prend un visage de pureté. Nous avons combattu pendant de longues années contre une forme particulière de l'affection : l'amibiase de l'européen en milieu asiatique, et maintenant nous devons intervenir contre l'amibiase de l'asiatique dans son pays. Nous avons voulu décrire des aspects spéciaux, par instants terrifiants, d'une affection qui est un peu la même dans tous les pays du monde et dont la seule particularité, évidemment intéressante qui caractérise ce protozoaire en Asie est son hépatotropisme marqué. Il eût été préférable de tirer des conclusions sans doute corollaires mais d'une application de haute importance sur « l'amibiase des armées en campagne en zone d'endémicité », car qui nous dit que nous n'allons pas avec les années qui passent voir monter sur d'autres points du globe des chiffres étonnants d'indisponibilités et de rapatriements sanitaires dans les collectivités militaires venant sur place réveiller des amibes autochtones endormies pour en faire des amibes révoltées ?

Ce retour au silence pathologique, ce retour à la normale devrait-on dire, au Vietnam est en réalité un signal d'alarme surtout à un moment où les circonstances nous obligent à maintenir des effectifs importants en Afrique du Nord, pays de haute endémicité amibienne et nous pouvons nous demander si l'amibiase ne va pas prendre un nouveau visage en Afrique du Nord.

Quoi qu'il en soit, cachant mal leur déception, les expérimentateurs s'aperçoivent qu'ils arrivent peut-être trop tard en Extrême-Orient pour accumuler d'énormes statistiques. Est-ce à dire que l'ère des expérimentations est finie ? Certainement non, mais elle doit se faire actuellement ici sur un autre rythme ou alors dans d'autres territoires que le Vietnam. L'ère de l'émétine, cette reine incontestée à laquelle on se raccrochera toujours encore dans les cas sérieux ou désespérés est peut-être terminée. La période des autres amœbicides plus tendres commence.

Redisons-nous qu'avec la fin du conflit qui s'abattit sur ce malheureux pays, a disparu également la hantise des amibiases agressives. Avec la fonte du Corps Expéditionnaire a fondu l'amibiase « d'assaut », et le problème actuel doit être simplement posé d'une autre manière. Il ne s'agit plus d'étaler des statistiques spectaculaires, il ne s'agit

plus d'accumuler les cas les plus étranges ou les plus rebelles ; il faut s'astreindre à un travail qui tiendra compte des conditions nouvelles.

Subsistera toujours le problème des colites séquelles qui sera résolu avec la disparition d'une infestation amibienne sournoise, cachée et continuelle. La lutte contre les formes simples d'infestation est donc ouverte, elle est importante puisque là semble être le vrai visage de l'amibiase sud-asiatique.

La décision thérapeutique devient l'apanage du praticien libre installé dans son cabinet de ville ou de campagne. Pour la collectivité, prise dans son ensemble, la parole passe à l'hygiéniste et l'amibiase rentre dans le domaine des services de prophylaxie pour abandonner peut-être celui des salles hospitalières.

Saigon.

Discussion.

M. RIOU. — Cette communication de H. BESSEIGE et J.-L. RIGAUD nous signale au Sud-Vietnam, une modification des aspects cliniques de l'amibiase qui coïncide avec une régression très marquée des recherches positives d'amibes par examens coprologiques à Saigon, tant à l'Hôpital Grall qu'à l'Institut Pasteur, après l'arrêt du conflit d'Indochine et le départ du Corps Expéditionnaire Français d'Extrême-Orient.

Ainsi à Saigon, depuis 1954, on n'observe plus qu'exceptionnellement les atteintes évolutives aiguës et graves de l'amibiase, mais restent fréquents les syndromes colitiques subaigus ou chroniques avec manifestations extra-intestinales, surtout des manifestations dystoniques neuro-végétatives.

Dans cette note, les auteurs mentionnent qu'« avant 1940, l'amibiase aiguë était reconnue l'affection majeure du pays ». En réalité, à cette époque, j'avais constaté au Tonkin que les atteintes aiguës d'amibiase étaient habituellement bénignes et ne s'observaient guère que chez les sujets de race blanche, tandis que les formes chroniques d'emblée étaient bien plus souvent observées, tout comme à Saigon depuis 1954.

Ayant eu, presque sans interruption, de 1936 à 1945, la Direction du laboratoire clinique de microbiologie de l'Hôpital de Lanessan à Hanoï, j'ai pu retrouver mes statistiques des examens coprologiques concernant les recherches d'amibes pendant cette décade : par leur progression, elles corroborent dans un sens inverse les statistiques que viennent de communiquer H. BESSEIGE et J.-L. RIGAUD.

De 1936 à 1940, les recherches positives d'amibes pathogènes et de leurs kystes n'ont montré qu'une proportion relativement faible : de 150 à 250 examens positifs par an pour une moyenne de 4.500 à 6.000 malades hospitalisés chaque année.

Par contre, j'ai relevé 417 recherches positives en 1941, 1.045 en 1942, 2.258 en 1943, 1.738 en 1944, pour une proportion sensiblement égale de malades hospitalisés. Pendant ces mêmes années, chez les Asiatiques, les résultats sont passés progressivement de 30 à 40 examens positifs par an avant 1941 à 173 en 1944.

En 1945, l'attaque japonaise du 9 mars fut suivie du regroupement avec entassement de la population civile française dans quelques grandes villes et de l'internement dans les camps de captivité où l'amibiase aiguë et suraiguë sévit avec ses complications graves, causant de nombreux décès. En fin d'année, arrivèrent les premiers contingents du Corps Expéditionnaire Français et en 1946 commencèrent les rapatriements des Français civils et militaires qui avaient résidé en Indochine les années précédentes, puis le 19 décembre 1946 débuta le conflit armé avec le Viet-Minh, l'endémie amibienne persistant dans son intensité et sa gravité.

Cette recrudescence de l'amibiase observée entre 1941 et 1945 peut être expliquée par de nombreuses raisons : le séjour prolongé des Européens dans un climat pénible avec des conditions de vie et d'hygiène modifiées et impossibilité de les rapatrier ; le traitement des malades fut de plus en plus difficile en raison de la pénurie des produits pharmaceutiques (en 1944 et en 1945, les injections d'émétine étaient réservées aux cas les plus graves et à des doses parcimonieusement calculées) ; le régime alimentaire des Européens était profondément modifié par l'arrêt de toute importation, par l'absence surtout de farine de froment, remplacé par le riz.

Il y eut aussi pendant ce temps, pour les militaires, les attaques japonaises aux frontières, le conflit avec le Siam, avec de nombreux déplacements pour ces hommes dont certains totalisaient huit ou dix années de séjour ininterrompu.

Ces événements répétés, suivis des bombardements des villes, des voies de communication, des points stratégiques eurent comme conséquence de provoquer de fréquents exodes des populations asiatiques des villes vers les villages où elles se trouvaient plus en sécurité, mais dans des conditions d'hygiène moins satisfaisantes, risquant de nouvelles contaminations amibiennes ; c'est, en effet, après leur retour à la ville qu'était constaté le maximum de manifestations aiguës d'amibiase.

Ces exodes massifs, inhabituels en période de paix, des populations autochtones ont été, je crois, la cause principale de l'exacerbation de l'endémie amibienne de 1941 à 1945 ainsi que pendant les années

suivantes, tant qu'a duré la guerre d'Indochine, de même que le retour à la paix a été suivi d'une plus grande stabilité de ces populations à partir de 1954, en même temps que l'amibiase reprenait son aspect de parasitose à évolution chronique avec un minimum de complications aiguës.

COMMENT ENTENDRE L'ÉRADICATION DU PALUDISME ?

Par HENRY G. S. MORIN (*)

De très nombreux pays ont adopté la politique d'éradication du paludisme recommandée par l'O. M. S. Beaucoup d'entre eux en annoncent déjà les résultats les plus heureux. Le public médical français cependant ne semble pas avoir jusqu'ici manifesté un intérêt très marqué pour cette technique, ni même pour cette entreprise. On n'ignore pas, en général, que le paludisme a été pratiquement éliminé de Corse par exemple, ou d'Italie, mais quelque doute persiste quant à la possibilité de généraliser des conclusions que l'on craint hâtives, prématurées. D'abord, les rapports reçus de la partie du monde tropical à laquelle nous nous trouvons actuellement le plus directement intéressés — l'Afrique — sont loin d'être aussi concluants que ceux qui parviennent de beaucoup plus lointains rivages d'Asie ou d'Amérique. D'autre part, le mot même d'éradication rebute peut-être par son apparent absolutisme — et ce besoin inné de modération dans les termes — et cette méfiance instinctive envers la formule séduisante qui caractérisent le bon sens un peu rural dont se nourrit la logique française populaire courante.

Il n'est donc sans doute pas superflu de s'efforcer de préciser les faits concrets que recouvre cette dénomination. On en a trouvé l'occasion dans deux publications, presque simultanées, du professeur G. LIVADAS. La première relate l'évolution des événements et des idées dans un pays, la Grèce, où la prévention du paludisme a des titres d'ancienneté notables puisque, en 1930, déjà un service spécialisé, et fort compétent, luttait non sans succès contre cette endémie dans l'ensemble du royaume. La seconde a trait au contraire à une région d'Afrique tropicale, le Sud-Cameroun forestier où un effort systématique et généralisé ne date que de 1954 et les premières investigations scientifiques de 1943 (VAUCÉL et CAMPOURCY, BERNET), deux notes antérieures (GRUNBERG, 1905 et ZUMPT, 1937) concernant plus exclusivement la faune entomologique dans son ensemble.

(*) Séance du 18 juillet 1959.

Un parallèle entre les deux relations de LIVADAS est instructif. Dans des conditions, en apparence bien plus défavorables dans le second cas, un succès comparable, au stade préliminaire au moins, a pu être obtenu en un délai également réduit. Cela donne assez bien la mesure du progrès accompli au cours de ces dernières années, par la technique antipalustre et justifie jusqu'à un certain point des ambitions que, sans ce contexte, on eût pu tenir pour excessives. Cela peut en outre permettre de prévoir — et d'essayer de prévenir — tels incidents ou accidents susceptibles d'entraver le développement de la nouvelle entreprise à la lumière des observations faites au cours de la première. Ce faisant on espère enfin illustrer par des exemples de fait l'acception que donnent au terme d'éradication ses plus fermes tenants.

I. — CAMPAGNE HELLÉNIQUE

Le travail consacré à ce sujet prend un intérêt particulier du fait que l'auteur, ayant participé à l'organisation de la lutte contre l'endémie locale dès 1937, il dispose de renseignements de première main, trace de l'entreprise un historique circonstancié et en présente une synthèse magistrale et fort instructive.

En résumé de 1930 à 1937 une section spéciale de l'Ecole d'Hygiène d'Athènes procède avec le concours de la Fondation Rockefeller à une série d'enquêtes épidémiologiques et entomologiques sur l'ensemble du pays. Un service de prophylaxie, tirant de sa spécialisation une compétence précise, était mis en place lorsque les événements de guerre vinrent contrarier et même interrompre la plupart de ses activités.

Dès la libération du territoire, fin 1944, l'U. N. R. R. A. fournit, entre autres secours, les quantités de D. D. T. nécessaires à un essai systématisé d'aspersions domestiques. Au printemps 1946 un programme de lutte contre le paludisme généralisée à tout le pays peut être mis en œuvre grâce à l'assistance de l'E. C. A. et à l'appui technique de l'O. M. S.

En trois ans à peine la situation s'était radicalement transformée. En 1946, l'index splénique des enfants des écoles variait suivant les points de 25 à 75 0/0 en moyenne générale, atteignant 100 dans certaines localités. En 1949, le taux des index est partout tombé si bas qu'il perd toute valeur paludométrique et doit être définitivement abandonné comme test endémique. L'index parasitaire moyen, de 17 0/0 avant la campagne, passe à 1,7 0/0 dès la fin 1946, à 0,25 en 1947 et à 0,15 en 1949.

Sur une population de huit millions en chiffres ronds les statistiques officielles relevaient, avant campagne, de un à deux millions

de cas de fièvre palustre. Elles n'en signalent plus qu'un nombre insignifiant dès la fin 1949. Le *Plasmodium falciparum* a pratiquement disparu et l'ensemble des constatations positives sur deux années consécutives montre que chez les nourrissons eux-mêmes la proportion des infections par un hématozoaire quelconque ne dépasse pas 1,24 pour 100 examinés. D'ailleurs la disparition de la torpeur et de l'indolence des populations rurales se traduit par une rapide extension des terres mises en culture. L'opinion publique considère qu'il suffit désormais d'un large emploi de D. D. T. pour abolir définitivement la menace séculaire de l'endémie. Les circonstances particulières qui avaient motivé la création d'un organisme spécialisé, dépendant directement de l'Ecole d'Hygiène, ayant disparu, ce service perd son autonomie relative pour devenir une branche des activités de l'Administration sanitaire générale du royaume. Pourtant, si en moyenne générale, les résultats d'ensemble étaient, comme on l'a vu, très brillants, à l'échelle régionale, à aucun moment aucune province ne pouvait être tenue comme rigoureusement indemne de l'infection palustre. Mais on ne concevait alors la lutte contre l'endémie que sous l'aspect d'un contrôle défensif permanent. Malgré les charges très lourdes que les nouvelles méthodes imposaient au Ministère de la Santé, ce dernier mit en œuvre en 1950 exactement le même programme que celui des quatre années précédentes. Un retour possible du fléau, rendu plus redoutable encore peut-être par la probable disparition d'une immunité antérieurement entretenue par l'épidémie annuelle, devait à tout prix être évité. Ce spectre hantait trop les hygiénistes pour qu'une interruption quelconque des mesures fût envisagée. La demande populaire d'ailleurs se faisait de plus en plus exigeante avec le succès. Le D. D. T. était utilisé non seulement au traitement annuel des maisons, des villages, mais encore à des mesures antilarvaires bimensuelles dans les agglomérations urbaines importantes et même à des aspersions massives par avion sur de larges surfaces d'eau susceptibles d'héberger des larves d'anophèles.

Malheureusement, dès le début de l'année 1951, devait se poser un grave problème financier. Les événements de Corée avaient pour effet indirect une telle hausse de prix des insecticides que le Gouvernement grec, déjà mis en difficultés par la terminaison imminente de l'aide du plan Marshall, ne pouvait matériellement plus envisager l'acquisition du tonnage total de D. D. T. annuellement requis jusque-là pour tenir le paludisme en respect.

Que fallait-il faire ? Une solution administrative simpliste eût consisté en une réduction générale des fournitures, uniformément répartie, sans discrimination, sur toutes les dotations provinciales. Les techniciens du paludisme, avec l'appui du docteur PAUL RUS-

SELL, conseiller international, purent heureusement faire prévaloir au contraire une répartition basée avant tout sur les index endémiques locaux. Il fut ainsi décidé de réserver la totalité de l'insecticide disponible aux seules localités où quelques cas d'infection palustre avaient été encore constatés au cours des trois années antérieures. Dans tout le reste du pays les aspersions domestiques seraient purement et simplement supprimées. Au lieu de 5.000 villages avec une population totale de 3.000.000 en chiffres ronds, les aspersions ne couvriraient plus que 2.000 villages seulement avec une population de l'ordre de 1.300.000. Il en résulterait une économie immédiate de l'ordre de 40 0/0 de fourniture en insecticide. Mais pour assurer la sécurité de l'expérience de masse ainsi instituée un service de surveillance épidémiologique et entomologique devait être mis en place le plus rapidement possible afin de fournir un emploi au personnel entraîné, jusque-là chargé des aspersions, et surtout de prévenir, en le dépistant précocement, le retour offensif de l'endémie que les pessimistes annonçaient comme inévitable dans ces circonstances.

Ainsi fut fait. Dès 1951 la totalité de la Crète et du Péloponnèse étaient soumis au nouveau régime, avec un succès tel que son extension au pays tout entier fut décidée dès 1952. Désormais, abolies comme mesure générale et de routine, les aspersions furent partout réservées exclusivement aux seules localités où des examens de sang positifs avaient été signalés au cours de l'année précédente. Telle est la règle appliquée jusqu'à présent.

Cela a nécessité une organisation de plus en plus perfectionnée du service de *surveillance*, c'est-à-dire de dépistage et de traitement radical immédiat de tout cas résiduel d'infection palustre. Ce terme de résiduel se justifie du fait qu'en 1957 les 1.400 cas positifs décelés dans l'ensemble du pays se groupent exclusivement dans 37 préfectures sur les 50 que compte le royaume. De plus, 75 0/0 de ces cas proviennent de 6 préfectures seulement. Aucune augmentation des indices malariométriques d'ensemble depuis 1951. Le *Pl. falciparum* qui, en 1945, fournissait 45 0/0 des examens positifs semble avoir été totalement éliminé. Non seulement aucun des foyers primitifs de paludisme ne s'est étendu, mais aucun autre n'est apparu depuis la cessation des aspersions. Les foyers, les plus anciens même, semblent se localiser de plus en plus et tendre à disparaître. Ceci en dépit d'investigations de plus en plus serrées et partant de plus en plus significatives.

Dans toute l'île de Crète, par exemple, malgré l'interruption complète des aspersions généralisées depuis 7 ans, les recherches épidémiologiques et entomologiques de plus en plus attentives restent constamment négatives. Les 3 cas positifs décelés là en 1957 sont tous

d'importation étrangère confirmée. D'ailleurs, depuis 1952, les rares cas dépistés (2 à 6 par an) étaient tous, sans exception, des rechutes ou des cas d'importation. Comme depuis 7 ans il n'a pas pu être découvert un seul cas indigène dans cette île le professeur LIVADAS se considère en droit d'affirmer que le paludisme y est « sur le point d'être éradiqué ». On peut d'ailleurs constater que beaucoup de gîtes larvaires d'anophèles, bien connus autrefois, y ont disparu et que la densité anophélienne y est désormais très réduite. On en est au stade de l'anophélisme sans paludisme.

Le professeur LIVADAS tire de cet ensemble de faits les conclusions suivantes : 1) Il a été possible, par l'emploi systématique des insecticides à pouvoir résiduel, et sans autre moyen que les aspersions domestiques, d'obtenir en 3 ou 4 ans l'interruption pratique de la transmission de l'hématozoaire ; 2) Cet objectif atteint, on a pu, sans inconvénient, interrompre les aspersions généralisées, sous la condition d'une surveillance systématique bien organisée ; 3) Continuer indéfiniment les aspersions dans les circonstances ci-dessus précisées eût été non seulement inutilement coûteux mais encore aurait exposé au danger du développement de la résistance chez les anophèles locaux, résistance susceptible de priver l'entreprise d'un moyen efficace et éprouvé.

Il faut en effet noter que c'est en Grèce, et dès 1951, que furent observés, pour la première fois dans le monde, des signes de résistance des anophèles à la D. D. T. Cela n'était pas pour simplifier le problème. Il put être paré, dès son apparition, à cet inconvénient grave : soit par multiplication des opérations, soit par sélection préalable des insecticides au moyen de procédés expérimentaux du type de celui de BUSVINE et NASH. On pourrait dans cette voie être amené à utiliser jusqu'à des composés organo-phosphorés, estime l'auteur, qui précise également que l'observation des faits a conduit à restreindre de plus en plus l'emploi des mesures antilarvaires et surtout les aspersions aériennes massives de D. D. T. par avion dont le coût ne justifie pas l'usage par les services rendus et dont la pratique a paru favoriser parfois l'apparition de la résistance anophélienne. Le lecteur ne peut que trouver assez remarquable un tel succès final dans le pays où justement ce phénomène a été le plus précocement observé. Il souscrit donc volontiers à l'opinion du professeur LIVADAS lorsque ce dernier considère que l'essentiel du progrès récent réside dans le perfectionnement progressif du système de surveillance dont l'organisation constitue désormais la base de l'offensive antipalustre en Grèce.

Il doit s'agir d'une véritable mobilisation de toutes les ressources sanitaires publiques et privées du pays. La détection des héma-

tozoaires exige avant tout la multiplication des examens hématologiques. Cela a conduit à doubler le nombre des laboratoires de province afin de faciliter le plus possible cet ordre de contrôle et la rapidité de retour des bulletins d'analyse aux enquêteurs. Ces derniers agents collaborent étroitement avec les 940 dispensaires ruraux de sécurité sociale où est administrée à chaque fébricitant, suspect de paludisme, dès sa détection, une dose de chloroquine et parfois de pyriméthamine. A tous les cas confirmés est alors appliqué un traitement de 3 jours de chloroquine suivi de 14 jours de primaquine.

Dans les villages où plusieurs cas positifs sont décelés simultanément la primaquine est administrée par les agents mêmes du service de détection; quotidiennement pendant 14 jours en 1957, plus de 4.000 personnes furent ainsi traitées. Dans les villages les plus infectés il a été fait éventuellement des distributions de masse de pyriméthamine, tous les deux mois.

En outre, l'attention des praticiens, des communautés publiques ou privées et du public en général, est sollicitée de multiples façons (affiches, cinéma, radio, conférences, tracts, etc.) afin que le pays tout entier coopère à la disparition totale de l'infection palustre, dont l'exemple de la Crète montre la possibilité et permet de penser qu'elle est désormais en vue pour tout le territoire national.

Un fait économique, entre autres, justifie un tel espoir. Avant 1946, devant le danger reconnu que les cultures en rizières faisaient courir à leur vicinaux le Gouvernement avait été contraint d'en réglementer strictement l'extension cependant désirable au point de vue ravitaillement. Depuis le début de la campagne, la superficie cultivée en rizières a augmenté de 20 0/0 déjà, sans aucun inconvénient sanitaire.

Il a pu sembler à des observateurs étrangers, insuffisamment instruits sans doute des difficultés locales, qu'une application plus stricte et plus rapide des dispositions sanitaires actuellement en vigueur aurait peut-être pu accélérer l'achèvement d'un succès si bien amorcé dès 1950. Il leur est surtout apparu qu'à partir d'un stade déterminé de réduction de la transmission active de l'hématozoaire, la précocité et la rigueur de la surveillance épidémiologique devenaient du succès définitif un garant plus certain que l'entretien indiscriminé des mesures anti-anophéliennes les plus évidemment efficaces jusque-là. Même la popularité la plus justifiée de telles mesures ne peut, ni ne doit, faire oublier à l'hygiéniste la limitation inévitable de leurs effets avec le temps. Ces limitations sont en quelque sorte essentielles au problème général du contrôle d'une population d'êtres vivants par l'action d'un produit chimique. Dans le cas particulier ces limitations sont notamment dues aux causes suivantes.

L'éradication complète d'une espèce anophélienne autochtone s'est parfois montrée pratiquement impossible. L'apparition de la poly-résistance aux insecticides conduit à diversifier de plus en plus ces produits, mais on se heurte alors à la difficulté de trouver des agents assez toxiques pour l'anophèle, sans le devenir trop pour l'homme ou les animaux domestiques et les insectes utiles.

La destruction en masse des hématozoaires soulève, théoriquement, des obstacles de même ordre. Mais, en ce dernier domaine, nos connaissances ont atteint une étendue et une précision suffisantes pour nous mettre en pratique à l'abri d'un échec théoriquement possible. Le problème consiste, ici, à assurer l'application correcte, à toute une collectivité, d'un procédé indubitablement efficace pour un individu. La difficulté vient surtout de la multiplicité des cas à atteindre pour les traiter simultanément. Dès que le nombre de ces cas peut être réduit dans une proportion suffisante pour garantir que le contact efficace sera pris avec chacun le succès définitif est assuré.

L'ensemble de ces faits attentivement suivi par les experts de l'O. M. S. est à l'origine de la recommandation faite, dès 1955, par cette Organisation de viser désormais à l'éradication de l'endémie plutôt qu'à la seule contention à laquelle se bornait antérieurement l'ambition des hygiénistes pour la simple raison pratique que cette politique nouvelle est la plus rapidement efficace, partant la moins coûteuse finalement.

II. — CAMPAGNE DU SUD-CAMEROUN FORESTIER

Par un hasard heureux des mutations survenues dans le corps des experts internationaux, le professeur LIVADAS, après un séjour en Asie du Sud-Est, où il avait encore pu enrichir son expérience, s'est trouvé mis en présence d'un champ de travail nouveau, en Afrique centrale cette fois. Très récemment ouvert à une action antipalustre d'ensemble, ce champ de travail s'il couvre une superficie curieusement voisine diffère à tous autres égards de celle où l'auteur avait fait ses premières armes. D'un côté un pays profondément découpé par la mer, de structure péninsulaire et insulaire, de climat maritime tempéré, relativement sec, où la forêt n'occupe que 10 0/0 du territoire, où la population, relativement dense, est assez uniformément répartie, où la civilisation enfin est l'une des plus anciennes du monde occidental au moins. De l'autre, un bloc continental compact, revêtu d'une forêt luxuriante où se retrouvent des îlots de la sylvie primitive, d'où une variété de sites écologiques très divers sous un climat équatorial, avec deux saisons de précipitations atmosphéri-

ques brutales et une humidité relative très souvent voisine de la saturation, en raison de la presque constante fixité de la température aux environs de 25° C. La population, ethniquement très variée malgré la prépondérance de l'élément bantou, comprend jusqu'à des tribus demeurées aux stades les plus primitifs de la cueillette et de la chasse. Sa répartition est assez inégale pour varier de 90 à 0,7 par kilomètre carré suivant les points, de sorte que les 1.200.000 individus qui la composent occupent à peu près la surface peuplée par quelque neuf millions en Grèce.

Si l'on ajoute que le cheptel grec se dénombre par millions de têtes tandis que le Cameroun forestier ne possède que quelques cabris rachitiques d'apparence et quelques porcs étiques, mais pas une bête à cornes à cause de la tsé-tsé, on mesure l'abîme qui sépare les deux communautés rurales, sans même mentionner les grandes villes. On trouverait difficilement meilleure illustration de la distance de l'état économique et social de l'Europe, même dans ses parties les plus récemment ravagées par la guerre à celui de l'Afrique centrale en général.

La faune anophélienne, aussi, diffère totalement tant par la systématique que par la biologie. La relative simplicité de la faune méditerranéenne contraste avec l'exubérance des espèces camerounaises dont la faune n'est probablement pas encore entièrement inventoriée malgré les recherches des entomologistes de l'O. R. S. T. O. M. (RAGEAU, ADAM, HAMON et MOUCHET). Au vecteur hellénique majeur, hôte de marais, s'opposent ici au moins quatre vecteurs courants. Le principal est comme presque partout dans le continent noir le *Gambiae* dont le gîte type est la flaque d'eau de pluie récente en plein soleil. Sans doute *Funestus*, et surtout *Moucheti* et *Nili* sont-ils fort capables d'entretenir l'endémie au voisinage de points d'eau convenables qui abondent dans le pays, mais les recrudescences aiguës du paludisme sont en règle générale en relation directe avec la densité locale de *Gambiae*. Favorisée trop souvent par l'activité de l'homme, et même de l'homme civilisé, dont une intempestive intervention peut multiplier les gîtes favorables, une pullulation accrue de cet insecte commande et annonce la plupart du temps une poussée palustre saisonnière ou accidentelle. Le retour des pluies présage, à moins qu'elles ne soient immédiatement et longuement trop torrentielles, le retour des fièvres.

La transmission de l'hématozoaire est permanente, car nulle pause hivernale ne vient interrompre l'activité des vecteurs, dont il suffit que les cycles de reproduction optimum chevauchent pour qu'ils se relaient en quelque sorte au service de l'endémie.

Il n'y a donc pas lieu de s'étonner du scepticisme manifesté par certains quant à la possibilité, dans de telles conditions, de stopper

la transmission de l'hématozoaire de façon durable et surtout de parvenir, en consolidant ce premier résultat, à envisager l'éradication du paludisme local.

Après étude détaillée d'une région limitée à une population de 50.000 habitants, une campagne d'aspersions domestiques fut entreprise en 1954 par le Gouvernement du Cameroun avec l'assistance de l'O. M. S., du F. I. S. E., l'appui financier du plan de développement économique du Gouvernement français et la collaboration de l'Office de Recherches Scientifiques pour l'Outre-Mer de Paris. Ultérieurement, par extension périphérique de la zone pilote initiale, l'effectif de la population protégée était porté à 70.000 dès 1956 (NAJERA) et enfin à 750.000 (LANGUILLON). Cela laisse pourtant encore près de 200.000 individus en dehors du rayon d'action en raison des difficultés matérielles d'accès à certains villages éloignés de tout centre.

MM. LIVADAS, J. MOUCHET, J. GARIOU et R. CHASTAND présentent une mise au point des résultats acquis en fin 1958. Ils distinguent trois secteurs. Le secteur A est celui des environs de Yaoundé où les aspersions ont commencé en 1954. Le secteur B, où la protection ne remonte qu'à 1955 ou 1956 suivant les points et enfin le secteur C où elle n'a été effective que depuis 1957. Dans les trois secteurs des enquêtes épidémiologiques préopérationnelles portant sur de très nombreux sujets ont permis, par comparaison avec les résultats des enquêtes ultérieures, de suivre pas à pas le progrès de l'entreprise.

Après un an seulement de traitement, le secteur C montre une réduction de l'indice parasitaire des nouveau-nés qui passe de 16 à 3,28 sur 274 examinés. L'indice splénique des enfants a passé de 26 à 8,30 et leur indice parasitaire de 28,5 à 5,13 (1.169 examinés). Il faut bien noter que les indices fournis sont des coefficients de moyenne générale, les indices locaux variant pour les nourrissons de 60 à 25 dans certaines localités, avant les opérations bien entendu, tant la répartition du paludisme est hétérogène dans la région. De même pour les indices des enfants pour lesquels, en certains points, les index spléniques allaient de 31 à 75 et les index parasitaires de 21 à 70 au moment de l'enquête préopérationnelle. Rien ne montre mieux le caractère essentiellement focal de l'endémie palustre, surtout dans une région où des sites écologiques très divers coexistent à petite distance. Précisons enfin qu'une première enquête « post-opérationnelle » fin 1957, avait montré sur les moyennes générales une réduction des index, déjà massive, mais inférieure à celle du printemps 1958.

Après un à deux ans, suivant les points, d'aspersions domestiques le secteur B fournit les résultats suivants. Pour 19 nourrissons

L'indice plasmodial a passé de 27 sur 139 examinés à 1,8 sur 169 examinés. Chez les enfants, les examens de sang positif sont revenus de 29,3 à 1,53 et les grosses rates de 33,9 à 3,8. Enquête intermédiaire fin 1957, résultats intermédiaires aussi.

Dans les villages du secteur A, aspergés depuis 1954 l'indice parasitaire des nourrissons de 36,2 sur 182 en 1954 est devenu zéro pour 400 examinés en 1958. L'indice splénique des enfants, qui était avant aspersions de 41,7 sur 1.118 examinés ne dépasse plus 3,19 sur 2.068 examinés. L'index splénique, dans le même groupe, a passé de 40,6 à 0,82. L'enquête menée fin 1957 montrait encore chez les nourrissons 0,32 examens de sang positifs chez les enfants, 4,7 de splénomégalias et 0,82 d'infections plasmodiales confirmées (plus de 2.000 enfants examinés). La rétrocession des indices endémiques est donc régulièrement progressivè dans les trois secteurs, en fonction du temps écoulé depuis le début de la campagne.

Quant à la ville de Yaoundé il y est devenu « tout à fait exceptionnel » de découvrir un hématozoaire dans un frottis de sang. Dans les très rares cas de paludisme confirmé que l'on y observe occasionnellement l'interrogatoire permet toujours d'établir que la contamination a eu lieu « en brousse ». On peut donc affirmer, concluent les auteurs, que la transmission du paludisme a été totalement interrompue dans la ville. S'il était besoin d'une confirmation on la trouverait dans les premières lignes d'une récente communication de A. GAMET et J. P. MARTIN sur la fréquence des rickettsioses découvertes par eux au Cameroun. C'est ainsi que, dès la réduction massive de l'endémie palustre en d'autres pays, on a pu rapporter à leur véritable étiologie maints incidents ou accidents fébriles trop commodément qualifiés jusque-là par les praticiens de « paludisme clinique sans confirmation microscopique » ou par les patients de « petit coup de palu ».

Yaoundé compte actuellement 50.000 habitants. En 1953 encore 14 0/0 des entrées à l'hôpital étaient motivées par une atteinte de paludisme *confirmé*. Antérieurement aux aspersions domestiques instituées par le médecin colonel BEAUDIMENT, alors chef du Service d'Hygiène mobile du Cameroun, des cas d'accès pernicieux, même chez les Africains et des accidents bilio-hémoglobinuriques s'observaient avec une fréquence assez marquée pour justifier la triste réputation de ce centre. Malgré des recherches systématiques, il n'a plus été trouvé une larve de *Gambiae* à Yaoundé depuis 1955, bien que la ville soit loin de constituer le désert de pierre classiquement nécessaire à un tel résultat. Ce seul fait permet de mesurer la distance parcourue depuis le temps où VAUCEL et CAMPOURCY pouvaient faire, le plus aisément du monde, de riches captures au centre même du chef-lieu, dans les environs de la gare en particulier.

La situation n'est certes pas aussi brillante encore dans l'ensemble

du secteur A, ni surtout dans les zones périphériques, beaucoup plus récemment traitées et où l'intervention n'a pas encore pu être aussi accomplie que dans la zone centrale de départ des opérations. Mais l'accélération même du succès montre le progrès technique atteint. Il faut bien convenir que, malgré les apparences, des conditions locales particulièrement favorables ont joué pour faciliter la tâche. En premier lieu l'hostilité de la nature, en contraignant les habitants à ne pratiquement pas quitter leur case pour la nuit, a fait de celle-ci le centre le plus habituel des contaminations, le lieu de la transmission courante : ce qui fournit à l'aspersion domestique sa plus précise indication. En second lieu, nulle part dans le Cameroun forestier, ne s'est encore manifestée de résistance des anophèles aux insecticides, ni même de ces réactions de comportement dont les effets pratiques offrent les mêmes inconvénients. Ce sont là pourtant des éventualités à prévoir dans un avenir plus ou moins proche. On ne préviendra sûrement ce danger que par l'organisation d'une surveillance épidémiologique aussi rapidement étendue et perfectionnée progressivement qu'il sera possible de le faire. Il importe en effet de dépister et de stériliser tous les foyers résiduels d'endémie par aspersions sélectives des foyers collectifs et par action chimiothérapique sur les individus. Pratiquement impossible tant que l'infection restait trop fréquente et trop diffuse la médication retrouve ici tous ses droits, à la condition d'être strictement dirigée par les constatations précises qui la justifient et en indiquent les modalités les plus efficaces.

On en est au point où, suivant la très pertinente conclusion des auteurs « l'éradication du paludisme est *techniquement* possible car elle ne relève plus que de problèmes administratifs ou financiers ». Il faut entendre par là l'institution d'un réseau de dépistage de plus en plus serré par la multiplication des techniciens et des laboratoires compétents. Une semblable entreprise, si elle ne l'exige pas impérativement, sera beaucoup plus sûrement conduite à bonne fin par un service spécialisé aussi autonome que possible. Une très grande souplesse est en effet nécessaire à une action qui ne peut être rationnellement menée que sur des directives résultant de constatations épidémiologiques et entomologiques recueillies quotidiennement, interprétées correctement et immédiatement sanctionnées par les dispositions utiles. C'est justement dans cette organisation que réside la difficulté majeure car plus on s'approche du succès final et plus la surveillance doit être attentive et extensive, alors que dans la paix sanitaire apparente la vigilance de la population et celle surtout des autorités risquent fort de s'endormir prématurément. En un mot, la technique est élaborée, mais l'industrialisation du procédé dépend des moyens qui seront mis à sa disposition par l'autorité

pour l'effet de masse et l'effet durable le plus rentable. Tout attermoiement se traduit par une augmentation de dépenses improductives et par une réduction de la sécurité. C'est ce qui a décidé beaucoup de gouvernements à adopter la politique recommandée par l'O. M. S. en bénéficiant de l'aide financière de Fonds d'éradication pour les investissements de démarrage de l'entreprise et de la collaboration de l'O. M. S. pour la formation accélérée du personnel requis.

Ce qui précède s'applique à la zone forestière du Sud-Cameroun, mais n'implique, évidemment pas, la possibilité d'une telle initiative dans n'importe quel champ de travail, surtout en Afrique où, même dans la partie Nord du Cameroun, les conditions peuvent être très différentes et la préparation technique beaucoup moins avancée, car plus récente. Mais il n'est pas indifférent que cette préparation même soit orientée, dès le début, vers la recherche d'une solution définitive et non plus seulement d'une défense passive constamment provisoire. Dans le domaine sanitaire comme dans le militaire, une offensive soigneusement préparée est psychologiquement et matériellement une meilleure garantie de victoire que l'adoption d'une tactique de stricte défense passive.

CONCLUSION

En fait, aucun pays impaludé ne peut se dispenser de lutter contre cette endémie. L'éradication est une technique élaborée dont l'expérience a montré qu'elle revient en définitive moins cher que l'ensemble des dispositions prises, en ordre plus ou moins dispersé, chaque année, pour tenir en respect un danger sans cesse renaissant, en dépit de dépenses considérables engagées pour l'entretien de mesures d'hospitalisation, de distribution de médicaments ou d'aménagements sanitaires dont les effets restent trop localisés ou trop éphémères pour ne pas constituer avec le temps une charge excessive pour un budget national. Si cela est vrai pour un pays européen au développement déjà avancé, cela l'est plus encore pour un État africain auquel la nécessité d'accélérer un développement qui débute impose des soucis d'économie rationnelle plus stricts encore.

La politique d'éradication du paludisme est, en somme, une politique d'économie autant qu'une politique d'efficacité. Cela suffit à expliquer sa popularité dans tous les pays où le paludisme constitue au premier chef un problème de Santé Publique et est reconnu comme tel. Aussi la diffusion de cette politique dépend-elle avant tout d'une prise de conscience des populations et des gouvernements. Pour répondre enfin à ceux qui trouveraient utopique cette dernière condition, on citera le mot d'un homme dont bien

des conceptions apparaissent aujourd'hui comme bien moins imaginaires que lorsqu'il les formula. Vers la fin de sa vie JULES VERNE écrivait : « Tout ce qui a été fait de grand dans le monde l'a été au nom d'espérances exagérées. »

RÉFÉRENCES

- PAMPANA (E. J.). — L'éradication du paludisme. *Riv. Malar.*, 1957, 36, 1.
DOBY (J. M.) et MOUCHET (J.). — Ecologie larvaire de quelques espèces de culicidés dans la région de Yaoundé (Sud-Cameroun). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, 50, 945-957 (Références entomologiques sur recherches au Cameroun).
LIVADAS (G. A.). — Malaria eradication in Greece. *Riv. Malar.*, 1958, 37, 4-6, 173-191.
LIVADAS (G.), MOUCHET (J.), GARIOU (J.) et CHASTAND (R.). — Peut-on envisager l'éradication du paludisme dans la région forestière du Sud-Cameroun ? *Riv. Malar.*, 1958, 37, 4-6, 230-256 (Références détaillées sur paludisme et sa prophylaxie au Cameroun).
MORIN (H. G. S.). — L'éradication du paludisme. *Revue Méd. et Hyg. Outre-Mer*, 1959, 31, 2-14, 274.
MORIN (H. G. S.). — Une nouvelle conception de la prophylaxie anti-palustre. L'éradication du paludisme. *Presse Méd.*, 1959, 6-7, 21, 803.
GAMET (A.) et MARTIN (J. P.). — Les rickettsioses au Cameroun, leur importance et la diversité de leurs aspects cliniques et sérologiques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, 51, 949-959.

CONSIDÉRATIONS SUR LE PALUDISME
DES RAPATRIÉS

Par G. PIGANIOL et COUCHE (*)

Contrairement à l'amibiase, le paludisme s'éteint totalement et progressivement après le retour du sujet en France, et il est très rare de pouvoir parler de paludisme stable chez des sujets rapatriés de régions endémiques. A l'heure actuelle, ce problème a pris une importance considérable avec le nombre énorme des rapatriés, en particulier ceux qui reviennent d'Afrique du Nord et d'Extrême-Orient.

Il nous a été donné d'examiner en 1958 154 paludéens dans le cadre du Centre de Réforme de Dijon. Il s'agit de sujets demandant des pensions pour raisons paludéennes, et nous avons recherché le maximum de signes nets permettant d'objectiver le paludisme. On dispose de quatre ordres de signes : le nombre de crises et les doléances

(*) Séance du 8 juillet 1959.

des malades, toujours sujettes à caution ; l'examen clinique avec la constatation de l'état général et la recherche de la splénomégalie ; l'examen hématologique avec la recherche de l'hématozoaire et la numération globulaire ; enfin, les réactions spécifiques du séro-diagnostic : la réaction de Chorine et la réaction de Henry.

En confrontant tous les résultats des divers dossiers, nous avons ainsi recherché la valeur des résultats obtenus, et leur utilité dans l'évaluation de l'état évolutif d'un paludisme en cours d'extinction.

Les 154 dossiers examinés sont ceux de gens jeunes, dans la pleine force de l'âge. La plupart ont moins de 30 ans.

Dans 24 cas il s'agissait d'un paludisme datant de moins d'un an. Dans 17 cas il datait de 1 à 5 ans. Dans 97 cas il datait de 5 ans et plus. Dans 16 cas la date d'apparition n'était pas précisée.

Dans 35 cas les malades avaient présenté à la fois paludisme et amibiase, et dans 119 cas il s'agissait d'un paludisme isolé.

Le pays d'origine de l'infestation a été retenu :

Pour l'Extrême-Orient : 47 paludismes purs et 22 associés à l'amibiase.

Pour le Proche-Orient : 11 paludismes purs et 1 associé à l'amibiase.

Afrique Noire : 6 paludismes purs et 4 associés.

Afrique du Nord : 41 paludismes purs et 6 associés.

Madagascar : 1 paludisme pur.

Le lieu d'origine n'était pas indiqué dans 15 cas.

Deux sujets étaient d'origine arabe.

La nature de l'hématozoaire infestant n'a pu être retrouvée que dans 24 cas. Vingt fois il s'agissait de *Plasmodium vivax*, 3 fois de *Plasmodium falciparum* et une fois de *Plasmodium falciparum* associé au *Plasmodium praecox*.

Au cours de l'étude clinique qui a été pratiquée, l'interrogatoire donne d'abord des renseignements de présomption, suspects quant à leur valeur. Un certain nombre de sujets font état de crises très fréquentes. Nous avons ainsi pu retenir :

36 sujets ont eu des crises rares.

20 avaient une à deux crises par an.

51 sujets avaient des crises très fréquentes.

47 sujets ne présentaient pas de crises nettes ou caractéristiques.

Parmi les autres doléances, les sujets se plaignent en grande partie d'asthénie, de « malaises », de sueurs, et surtout de troubles digestifs, séquelles le plus souvent d'une amibiase associée.

La recherche de la splénomégalie a spécialement retenu notre attention. Vingt-sept rapatriés examinés sur 154 présentaient une splénomégalie, ce qui est un assez fort pourcentage. Vingt et un pré-

sentaient une splénomégalie légère, 4 une splénomégalie moyenne et deux avaient une rate, de volume important.

Une légère hépatomégalie a été rencontrée dans 7 cas, et deux hépatomégalies fortes ont été constatées, chez des éthyliques certains.

L'examen hématologique a montré dans 140 cas des chiffres normaux pour les hématies. Trois anémies moyennes ont été relevées, dont un cas chez un paludéen amibien. Nous n'avons pas trouvé d'anémie au-dessous de 3.000.000.

La recherche du taux d'hémoglobine a montré :

95 à 100 0/0	26 cas
85 à 95 0/0	73 cas
moins de 85 0/0	12 cas
non recherché	43 cas

La numération des leucocytes a montré :

plus de 10.000	30
8.000 à 10.000	49
6.000 à 8.000	42
moins de 6.000	18
non recherché	14

Polynucléaires neutrophiles :

plus de 65 0/0	90
55 à 65 0/0	41
moins de 55 0/0	14

Polynucléaires éosinophiles :

1 0/0	37
plus de 1 0/0	66
moins de 1 0/0	41

Lymphocytes :

plus de 50 0/0	3
45 à 50 0/0	3
moins de 45 0/0	141

Le plasmodium a été recherché dans 146 cas. Cet examen a toujours été négatif. Mais aucun sujet n'a été examiné au cours d'une poussée fébrile.

Le dosage du cholestérol sanguin, pratiqué systématiquement, a montré 37 fois des chiffres normaux, entre 1,60 et 1,90 ; 24 fois il a été inférieur à 1,60, et dans 81 cas il était élevé, au-dessus de 1,90,

jusqu'à 3,50, ce qui est assez surprenant étant donné que la majorité des sujets étaient jeunes, dans la pleine force de l'âge.

De même le thymol-test de MacLagan a montré la fréquence et la précocité de l'atteinte hépatique chez ces malades qui ont fait des séjours coloniaux. Dans 45 cas le résultat a été supérieur à 16. Soixante-deux sujets avaient des chiffres compris entre 8 et 16, et 37 avaient moins de 8.

A côté des examens systématiques habituels il nous a paru intéressant de faire pratiquer chez ces sujets deux réactions plus spécifiques, espérant pouvoir ainsi objectiver l'état évolutif du paludisme et permettre une expertise plus juste.

La réaction de Chorine, qui est une réaction de floculation du sérum à l'eau distillée, se pratique en mettant dans un tube à essais 1 cm³ 8 d'eau distillée puis 0 cm³ 2 du sérum à examiner. On en lit le degré photométrique, puis on laisse le tube 3 heures à l'étuve à 37°. La différence des deux résultats photométriques donne le chiffre de la réaction, chiffre qui ne peut avoir qu'une valeur de présomption, car il n'est pas spécifique, on le retrouve en effet très élevé dans les leishmanioses.

La réaction de Henry, par contre, que nous avons fait pratiquer chez tous les malades examinés en 1958, serait la véritable base du sérodiagnostic palustre. Un pigment est considéré comme antigène, et dans la pratique soit la mélanine ferrique, obtenue à partir de glycérophosphate de fer et de mélanine oculaire, soit une hémozoïne artificielle, utilisant du sang traité par l'acide chlorhydrique et l'eau oxygénée. La réaction de floculation avec le sérum du sujet est titrée par la méthode photométrique au moyen du photomètre de Vernes, et les résultats obtenus sont évalués selon le barème :

De 0 à 15 : normal.

De 15 à 20 : zone d'éveil.

De 20 à 25 : paludisme probable.

A partir de 25 : paludisme confirmé.

Les résultats que nous avons obtenus pour chacune de ces deux réactions sont les suivants :

Réaction de Chorine :

Inférieur à 10. Non-paludéens : 105.

10 à 20. Suspects : 37.

20 à 100. Paludéens : 0.

Réaction de Henry (recherchée dans 88 cas sur 154) :

0 à 15. Normal : 70.

15 à 20. Zone d'éveil : 7.

20 à 25. Paludisme probable : 10.

26 et plus. Paludisme confirmé : 1.

Corrélation des deux réactions entre elles :

A partir de ces résultats, nous avons recherché le nombre de cas où les deux réactions se trouvaient positives. Une telle corrélation a été retrouvée dans quatre cas seulement :

1^{er} cas. — Réaction de Chorine : 10 ; réaction de Henry : 16.

Il s'agissait d'un paludéen rapatrié d'Extrême-Orient depuis plus de 5 ans, se plaignant de rares crises fébriles. Il présentait une légère hépatosplénomégalie, une anémie à 3.700.000 et une atteinte hépatique marquée par un thymol-test à 28.

2^e cas. — Réaction de Chorine : 10 ; réaction de Henry : 20.

Il s'agissait d'un rapatrié du Maroc depuis 5 ans, ne présentant pas de crises. Bon état général. Rate légèrement augmentée de volume.

3^e cas. — Réaction de Chorine : 10 ; réaction de Henry : 20.

Ce sujet, rapatrié depuis plus de 5 ans, se présentait avec un bon état général. Pas de crises, rate normale.

4^e cas. — Réaction de Chorine : 14 ; réaction de Henry : 20.

Rapatrié depuis plus de 5 ans, après de nombreux séjours coloniaux. A présenté une dysenterie amibienne. Bon état général, pas de crises, pas de splénomégalie.

• Réaction de Chorine positive :

Dans 33 cas la réaction de Chorine a été trouvée positive dans la zone suspecte. L'ensemble de ces dossiers ne présentait rien de remarquable, le pourcentage des splénomégalies et des crises de type palustre étant sensiblement le même que pour l'ensemble des dossiers étudiés.

Réaction de Henry positive :

Quatorze sujets présentaient une réaction de Henry pathologique avec une réaction de Chorine négative. Nous avons éliminé un sujet présentant une réaction de Henry positive à 70, mais dont la prise de sang avait été effectuée en période de digestion.

Un sujet présentait une réaction dans la zone de paludisme confirmé. Rapatrié depuis 8 ans, il se plaignait d'une à deux crises par an. L'état général était bon. Pas d'anémie. Légère splénomégalie.

Zone de paludisme probable. Nous avons relevé 7 cas :

Parmi ceux-ci : 2 malades rapatriés d'A. F. N. depuis moins d'un an, dont le paludisme s'était déclaré en France. Ils présentaient des crises fréquentes. Pas d'anémie, pas de splénomégalie, bon état général.

Les 5 autres malades avaient été rapatriés depuis plus de 5 ans de diverses régions d'outre-mer. Ils se plaignaient de quelques crises.

Ils avaient tous un bon état général, sans anémie, sans splénomégalie.

Zone d'éveil. Six cas :

Il s'agissait de rapatriés depuis 2 à 5 ans. Un seul présentait une légère splénomégalie. Tous accusaient quelques rares crises.

Ces réactions sérologiques ont été pratiquées et analysées sans aucun parti pris, et il faut souligner qu'elles nous ont particulièrement déçu, d'abord parce que leurs résultats ne coïncident pas, ensuite parce que dans les quelques cas où les deux réactions ont été simultanément positives, la signification en apparaissait bien discutable.

La réaction de Chorine positive ne semble pas apporter un résultat statistiquement valable. La réaction de Henry, positive pour des gens n'ayant aucun trouble clinique, s'est par contre trouvée négative chez des rapatriés récents, en cours de traitement et en cours d'évolution palustre.

En conclusion. — L'étude de ces dossiers a confirmé un très grand nombre de notions bien classiques, auxquelles ils apportent une certaine contribution. Considérons que l'extinction du paludisme en France est la règle, et qu'en matière d'expertise il convient de ne pas renouveler les erreurs du paludisme d'Orient de la guerre 1914-1918.

Une certaine leucocytose avec polynucléose est assez habituelle et il ne faut pas tenir compte d'une éosinophilie qui est liée en général à une parasitose associée. L'atteinte hépatique est assez fréquente, elle se manifeste par une augmentation du taux de cholestérol et par un thymol-test souvent perturbé.

Les réactions sérologiques, que ce soit celle de Chorine qui n'a certainement aucune valeur, ou bien celle de Henry, à laquelle nous attachions *a priori* plus d'importance du fait de sa spécificité meilleure, ne semblent pas apporter une aide réellement valable dans l'expertise des rapatriés. Nous savons bien qu'une opinion inverse a été soutenue à plusieurs reprises, et par des voix très autorisées, mais nous apportons ici le résultat d'une recherche méthodique appliquée sans aucune idée préconçue.

Au cours de ce travail, nous avons été touchés par un problème important dans le paludisme des rapatriés d'Afrique du Nord. La législation des pensions est telle que ne sont admises comme imputables au service par présomption que les maladies qui apparaissent dans les trente jours qui suivent le retour du rapatrié dans ses foyers. Or, beaucoup de jeunes soldats n'ont pas présenté de crise palustre en Algérie. La première crise est survenue après le retour en France.

Sur 26 cas de paludisme apparus en France après le rapatriement, nous avons noté :

Moins d'un mois.	5
Deux mois	1
Trois mois	2
Quatre mois	4
Cinq mois.	4
Six mois	4
Neuf mois.	2
Non précisé	4

Sur 26 rapatriés, 17 ont présenté leur première crise après un délai d'un mois. Il serait injuste qu'on leur refuse l'imputabilité et la législation doit être assouplie en ce qui concerne la date d'apparition du paludisme après le rapatriement des soldats d'Afrique du Nord, et c'est d'ailleurs la tendance actuelle de la Commission médicale consultative des pensions.

Note. — Ce travail a été écrit avant la parution dans la *Gazette des Hôpitaux* (n° 21, 31 juillet 1959) du très important travail du docteur A. F. X. HENRY. Il y affirme l'utilité de la réaction qui porte son nom. La compétence insuffisante de certains sérologistes expliquerait seule l'opinion de ceux qui ne croient pas en la réaction. Nos examens sérologiques ont été faits par un sérologiste qualifié à l'Institut d'Hygiène et de Bactériologie de Dijon.

Nous regrettons très vivement de ne pouvoir nous associer aux conclusions du docteur HENRY.

Dijon.

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DE LA BILHARZIOSE INTESTINALE A *SCHISTOSOMA MANSONI* A MADAGASCAR. ÉTUDE DU FOYER D'AMBOSITRA

I. — Enquête malacologique et parasitologique (*).

Par A. CAPRON et E. R. BRYGOO (**)

Connue depuis 1918 à Madagascar, grâce aux travaux de G. GIRARD, la bilharziose intestinale a suscité depuis, un certain nombre d'enquêtes en divers points de la Grande Ile.

(*) La deuxième partie de cette enquête traitant de l'infestation humaine est actuellement en cours de rédaction par les docteurs POIRIER et CARRÉ.

(**) Séance du 8 juillet 1959.

La connaissance plus particulière du foyer d'Ambositra remonte déjà à quelque trente années, puisque dès 1928, HASLE en aborda l'étude malacologique (*). En 1951 et 1952, BEYTOUT, avec un Groupe Mobile d'Hygiène précisa l'incidence clinique de la bilharziose intestinale dans le district d'Ambositra. Un unique examen de selles pratiqué chez 914 enfants permit le dépistage de 51 porteurs d'œufs de *Schistosoma mansoni* (5,6 0/0), taux qui pour un seul examen coprologique est le reflet d'une endémie importante.

Dans un travail publié en 1953, GRJEBINE et MENACHÉ donnaient un ensemble d'observations hydrobiologiques sur les gîtes à mollusques d'Ambositra et de ses environs.

Si l'ensemble de ces travaux apportait une contribution solide à la connaissance du foyer bilharzien d'Ambositra, certains aspects semblaient toutefois n'avoir pas retenu l'attention des chercheurs :

— l'identification précise de la furcocercaire de *Schistosoma mansoni*,

— la démonstration du rôle d'hôte intermédiaire de *Biomphalaria madagascariensis* par l'infestation expérimentale des animaux de laboratoire n'étaient pas mentionnées.

La recherche de l'infestation des *Biomphalaria* par d'autres furcocercaires avec lesquelles celle de *Sch. mansoni* peut se confondre, méritait d'être entreprise.

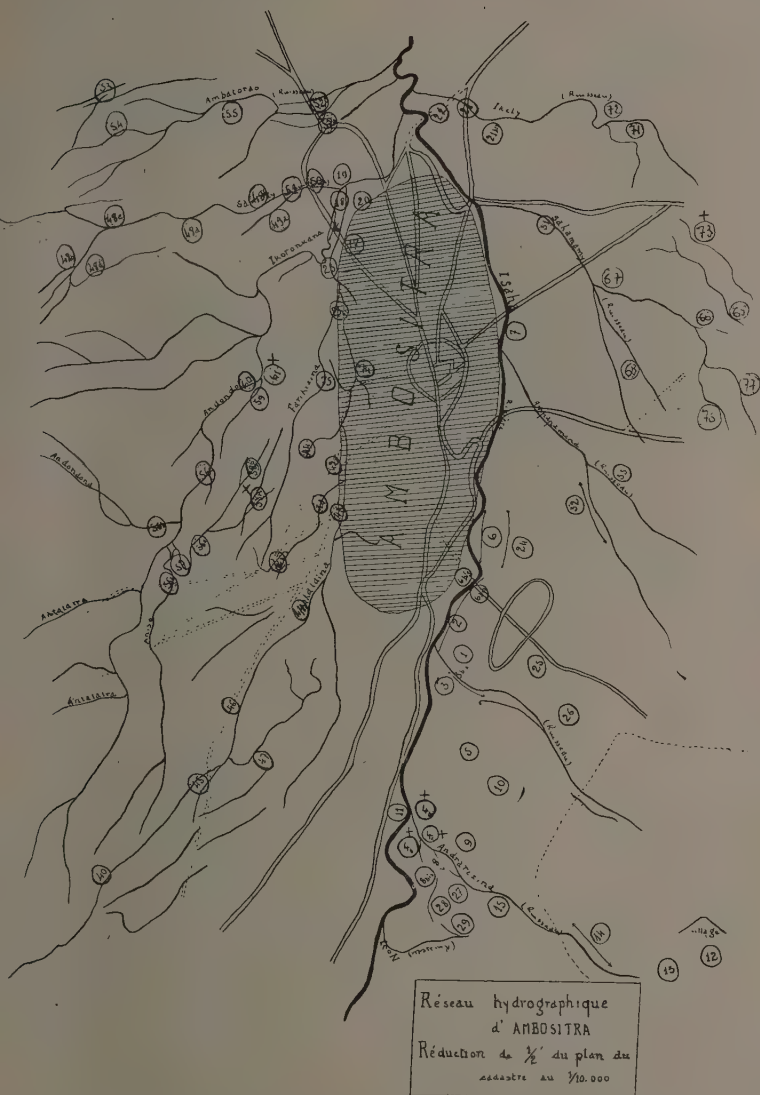
Nous avons dans une récente note (BRYGOO et CAPRON, 1959) établi le rôle d'hôte intermédiaire de *Biomphalaria madagascariensis* (Smith, 1882) dans le cycle de *Schistosoma mansoni* à Madagascar.

Sont envisagées dans le présent travail les données acquises lors de l'enquête effectuée à Ambositra par l'un d'entre nous au cours du mois de février 1959.

Le foyer d'Ambositra.

Nous ne reprendrons pas ici les considérations géographiques, hydrologiques, climatiques et ethniques concernant la région d'Ambositra, celles-ci ayant été parfaitement exposées dans le travail de GRJEBINE et MENACHÉ (1953).

(*) C'est à cet auteur que revient le mérite d'avoir, à Ambositra, montré l'infestation de Planorbes par une furcocercaire qu'il attribuait à *Sch. mansoni*, sans toutefois apporter la démonstration expérimentale de cette assertion.



Carte 1. — Réseau hydrographique d'Ambositra.

Les cercles numérotés indiquent les stations prospectées. Les cercles surmontés d'une croix indiquent les gîtes où des *Biomphalaria madagascariensis* furent trouvées parasitées par des furcocercaires de *Sch. mansoni*.

Insistons simplement, après ces auteurs, sur deux notions qu'il nous sera donné de développer ultérieurement :

- 1) la pluviométrie très élevée de la région d'Ambositra,
- 2) corollairement, le développement particulièrement important des mares, ruisselets et ruisseaux d'importance variée entourant toute la ville d'un réseau hydrographique très dense, constitué, pour l'essentiel, par la rivière Isaha et ses affluents (Carte 1).

Enquête malacologique.

On conçoit aisément dès lors que la faune malacologique trouve dans cette région des conditions hydrologiques très favorables.

Nous nous sommes tenus pour l'identification malacologique aux critères de diagnose établis par RANSON (1956) concernant les mollusques d'eau douce de Madagascar. Sur cette base la faune malacologique d'Ambositra, si elle apparaît abondante, est cependant peu variée. Elle comprend à notre connaissance, 4 espèces bien définies :

1. *Biomphalaria madagascariensis* (Smith).
2. *Bulinus liratus* (Tristram).
3. *Lymnea kovarum* (Tristram).
4. *Anisus crassilabrum* (Morelet).

Signalons qu'avec *Bulinus mariei* (Crosse), *Melanoides tuberculata* (O. F. Muller) et *Bythinia* sp., ces espèces constituent la majeure partie de la faune malacologique d'eau douce malgache et que toute autre détermination ne doit être acceptée qu'avec la plus grande prudence.

Etroitement conditionnée par l'importance de la pluviométrie et des crues qui en résultent particulièrement au printemps, la notion de gîte nous semble devoir bénéficier de la définition la plus large : la nature même du gîte peut subir des modifications notables. Des témoignages précis et des observations personnelles nous ont montré que tel « gîte » très richement pourvu de mollusques lors d'une première récolte, en était presque totalement dépourvu, quelques jours plus tard, après des violents orages. Rappelons également que BEYROUT (1952) signalait la grande abondance de mollusques en saison sèche dans le cours même de l'Isaha, celle-ci en étant totalement dépourvue en saison humide, aux profits des ruisselets et des rizières riveraines.

Cette notion ne peut à l'évidence être appliquée qu'à un nombre limité de gîtes, certains autres ayant des constituants nettement plus fixes.

Nous avons établi au cours de cette enquête, l'infestation relative des gîtes par les diverses espèces de mollusques signalées.

Au total 42 stations furent prospectées : ce nombre rend assez mal compte toutefois de l'étendue exacte de nos prospections, la rivière Isaha par exemple ayant été suivie sur toute sa longueur, en périphérie de la ville.

En outre, à la suite de notre enquête, 35 stations furent prospectées par CARRÉ avec un Groupe Mobile d'Hygiène et chaque lot de mollusques présentant une émission de furcocercaires nous fut adressé pour contrôle spécifique. Cette seconde prospection n'ayant été menée que dans l'intention de compléter la carte d'infestation des mollusques de la cuvette d'Ambositra par les furcocercaires de *Sch. mansonii*, nous n'en tiendrons compte que dans l'estimation globale de l'infestation par *Sch. mansonii*. Les données biologiques et le taux d'infestation des *Biomphalaria* par les diverses cercaires rencontrées n'ont été établis que sur les mollusques disséqués lors de notre enquête personnelle.

Localisation des gîtes.

Pendant la saison des pluies aucune *Biomphalaria madagascariensis*, ni d'ailleurs aucun autre mollusque, n'a été trouvée dans le cours de l'Isaha ou dans ses affluents de quelque importance. Par contre nous avons fait des récoltes fructueuses dans les ruisseaux et canaux d'irrigation des rizières et dans les rizières en végétation elles-mêmes, dans une moindre mesure.

Population des gîtes.

1) Parmi les 42 stations prospectées, 35 ont permis une récolte de mollusques. Ces 35 gîtes positifs comportaient dans 22 cas des *Biomphalaria*, toujours associées d'ailleurs à d'autres gastéropodes pulmonés, *Bulinus liratus* et *Lymnea hovarum* le plus souvent. Dans 2 cas, les stations prospectées ne comportaient que des *Anisus crassilabrum*. Les 11 autres gîtes associaient dans leur faune malacologique :

dans 3 cas : *Anisus crassilabrum*, *Bulinus liratus* et *Lymnea hovarum* ;

dans 8 cas : *Bulinus liratus* et *Lymnea hovarum* seuls.

2) Dans 3 cas la présence des *Biomphalaria* était prédominante. Dans 19 cas elle était nettement inférieure à l'infestation du gîte par *Bulins* et *Lymnées*. *Bulinus liratus* a été, au cours de notre enquête, l'espèce la plus fréquemment et la plus abondamment rencontrée.

3) Les gîtes riches en *Biomphalaria* se caractérisent durant la saison des pluies par :

- a) une eau de faible profondeur (20 à 25 cm.);
- b) un courant très faible, sinon nul,
- c) un fond vaseux et sablonneux.

Enquête helminthologique.

Notre enquête helminthologique porta essentiellement sur l'infestation par les cercaires de *Biomphalaria madagascariensis*.

Nous avons disséqué et examiné 500 *Biomphalaria* prélevées parmi nos diverses récoltes. L'identification des cercaires fut faite exclusivement sur du matériel vivant. Toute autre technique (examen après fixation des mollusques ou fixation des cercaires) nous semble, d'après notre expérience antérieure, des plus sujettes à caution.

Le tableau I rend compte de nos observations : celles-ci appellent quelques commentaires :

a) Sur 500 *Biomphalaria* disséquées, 4 (soit un taux d'infestation global de 0,8 0/0) étaient parasitées (*) par des furcocercaires présentant tous les caractères morphologiques de la furcocercaire de *Sch. mansoni* : la taille, l'absence de pharynx, le développement de l'organe oral, la répartition des cellules flammes et leur nombre (4), la situation et le nombre des glandes lysogènes (6), sont parfaitement concordantes avec les descriptions classiques (**). L'inoculation de ces furcocercaires à divers lots de souris devait permettre d'obtenir dans un délai de 45 jours des adultes mâles et femelles de *Sch. mansoni*.

b) La répartition des *Biomphalaria* infestées par cette furcocercaire mérite quelques précisions : les 4 *Biomphalaria* positives appartenaient à un seul et même gîte, constitué par un ruisseau d'irrigation parallèle au cours d'un affluent de l'Isaha. Dans ce gîte et dans les quelques nappes d'eau annexes 47 *Biomphalaria* furent récoltées, nous donnant dès lors dans ce gîte précis une infestation de 8,5 0/0. Les 453 *Biomphalaria*, appartenant à d'autres stations se sont révélées indemnes de toute infestation par la furcocercaire de *Sch. mansoni*. Il convient d'adjoindre à ces données personnelles, les renseignements qui nous furent apportés par l'en-

(*) Dans 2 cas il nous a été possible d'observer une émission spontanée.

(**) Aucune des 496 autres *Biomphalaria* n'hébergeait de sporocystes, ce qui pourrait constituer un argument en faveur de l'hypothèse de l'infestation saisonnière que nous mentionnons ultérieurement.

quête du Groupe Mobile d'Hygiène un mois après notre prospection : ayant collecté dans 35 stations (cercles pointillés sur la carte) des lots de *Biomphalaria madagascariensis*, MM. POIRIER et CARRÉ, après examen de certains exemplaires, nous adressaient pour chacun des lots présentant une émission cercarienne, un petit nombre de spécimens de *Biomphalaria*.

Le caractère fragmentaire des données apportées par ce travail complémentaire ne nous permet pas de les inclure dans notre statistique concernant l'infestation globale par les diverses cercaires des *Biomphalaria madagascariensis*. Nous pouvons toutefois tenir pour valables les renseignements concernant les stations de *Biomphalaria madagascariensis* infestées par *Sch. mansoni*.

Sur les 35 stations ainsi prospectées, 3 donnèrent des *Biomphalaria* émettant des furcocercaires de *Sch. mansoni*. Les taux d'infestation pour chacun des trois lots qui nous furent adressés étaient les suivants :

- 1) sur 17 exemplaires : 1 positif ;
- 2) sur 10 exemplaires : 2 positifs ;
- 3) sur 24 exemplaires : 2 positifs.

En conclusion et en tenant compte de ces derniers chiffres parmi 77 stations entourant l'agglomération d'Ambositra, 4 comportaient des *Biomphalaria* émettant des furcocercaires de *Sch. mansoni*. Leur taux d'infestation est résumé dans le tableau ci-contre.

N° des gîtes	<i>B. madagascariensis</i>	
	Examinées	Positives
61	10	2
58	17	1
73	24	2
4	47	4

L'infestation dans chacun des 4 gîtes apparaît relativement homogène.

c) Six *Biomphalaria* sur 500 (soit un taux d'infestation de 1,2 0/0) étaient infestées par une furcocercaire ocellée de grande taille. Cette furcocercaire, dont la description fera l'objet d'un travail ultérieur, appartient au groupe des *Apharyngeal longifurcous* *Distome Cercariae* de la classification de H. M. MILLER (1926) reprise par A. PORTER (1938).

Diverses expériences d'infestations de souris, poulets et canards n'ont pas permis jusqu'à ce jour d'obtenir le stade adulte.

Sa présence dans l'hépatopancréas de *Biomphalaria* soulève le problème de sa diagnose différentielle avec la furcocercaire de *Sch. mansoni*, avec laquelle il est facile de la confondre lors d'un examen macroscopique superficiel. L'interprétation des données recueillies antérieurement doit donc tenir compte de cette cause d'erreur.

d) Trente-deux *Biomphalaria* sur 500 (6,4 0/0) étaient parasitées par des cercaires d'échinostomes. Ces dernières, proches quant à leur morphologie des cercaires d'*Echinostomum revolutum* Frölich, 1802, parasite de l'intestin grêle des Anatidés, feront avec les modalités du cycle évolutif que nous avons pu reproduire expérimentalement l'objet d'un prochain travail.

Par ailleurs 248 *Biomphalaria* sur 500 (soit 49,6 0/0) hébergeaient des métacercaires de cet échinostome. Ce mode d'enkystement est un fait bien connu dans le cycle évolutif des Echinostomidés.

e) Vingt et une *Biomphalaria* sur 500 (4,2 0/0) étaient parasitées par des cercaires de paramphistomes proches de celles de *Paramphistomum cervi* (Shrank, 1790).

Un récent travail de S. GRETILLAT (1958) apporte d'importantes précisions quant au cycle expérimental de *Paramphistomum cervi* à Madagascar. A la suite d'une longue expérimentation, cet auteur a mis en évidence, en laboratoire, la réceptivité de *Bulinus mariei* et de *Bulinus liratus* à l'infestation par *P. cervi*. Aucune des *Biomphalaria madagascariensis* disséquées lors de ses expériences n'a été trouvée infestée.

Bien que les cercaires de Paramphistomes trouvées lors de nos dissections de *B. madagascariensis* (4,2 0/0) et de *Bulinus liratus* (5,4 0/0), aient une morphologie très proche de celles de *P. cervi* nous ne pouvons, en l'absence de toute expérimentation et dans l'ignorance où nous sommes de la morphologie de formes larvaires d'autres paramphistomidés parasites de ruminants tel *Paramphistomum bothriophoron* (Braun, 1892) Fiscoeder, 1901, redécrit par GRETILLAT à Madagascar en 1958, identifier cette cercaire avec certitude.

f) Deux *Biomphalaria* sur 500 étaient parasitées par des cercaires cystophores d'*Halipegus* sp. La description de la cercaire et de l'adulte parasite du buccopharynx de batraciens et de caméléons de Madagascar est en cours.

g) L'infestation des mollusques *Bulinus liratus*, *Lymnea hovorum*, *Anisus crassilabrum*, a également été étudiée. La dissection de plusieurs centaines d'exemplaires de ces mollusques n'a jamais

TABLEAU I
Infestation des mollusques disséqués.

Gîtes n°	Nombre de mollusques disséqués	Furcocercaires			Cercaires			Méta- cercaires d'échino- stomes
		de <i>Sch. mansoni</i>	ocellées	X	de Param- phistome	cysto- phores	d'échino- stomes	
		1° <i>Biomphalaria madagascariensis</i>						
1	3							1
2	2							2
3	3							—
3 bis	6							—
4 a	10	1						7
4 b	13	1					—	—
4 c	24	2			1		—	3
5	13		3		5		5	9
6	16							—
6 bis	73							28
8	32							12
11	6							—
13	14						4	8
14	15						5	13
15	20						1	18
24	40		1		2	1	—	17
27	25		2		8	1	4	23
28	50						4	37
29	70						1	21
31	40						4	19
32	10				3		4	9
33	15						—	11
Total.	500	4	6		19	2	32	238
Pourcentage d'in- festation . . .		0,8	1,2		4,2	0,4	6,4	49,6

TABLEAU I (suite)

Gîtes n°	Nombre de mollusques disséqués	Furcocercaires			Cercaires			Méta- cercaires d'échino- stomes
		de Sch. mansoni	ocellées	X	de Param- phistome	cysto- phores	d'échino- stomes	
2° <i>Bulinus liratus</i>								
5	36			1	0		11	(*)
6	10			0	0		0	
6 bis	17				2			
8	23			0	2		12	
8 bis	12			0	0		0	
9	10			0	2		3	
10	11			0	0		0	
13	8			0	0		0	
18	27			0	0		18	
23	12			0	3		6	
Total.	166			1	9		50	
Pourcentage d'in- festation . . .				0,60	5,5		30	
(*) Les observations de métacercaires d'échinostomes n'ont pas été enregistrées pour <i>B. liratus</i> .								

permis de mettre en évidence de furcocercaires attribuables à *Sch. mansonii* (*).

Nous donnons dans le tableau I les taux d'infestation particuliers de *Bulinus liratus*.

(*) Mentionnons parmi les 166 *Bulinus liratus* disséqués, la présence chez l'un d'entre eux de rares furcocercaires pourvues de pharynx, longues environ de 300 μ et ne possédant que 2 paires de glandes céphaliques. Nous n'avons pu retrouver cette furcocercaire au cours de nos dissections ultérieures.

Observation complémentaire.

L'hypothèse de l'existence à Madagascar de *Schistosoma bovis* n'ayant jamais été confirmée ni infirmée, nous avons avec l'aimable collaboration du docteur-vétérinaire BELLORGEY examiné à l'abattoir d'Ambositra les veines hépatiques et mésentériques de bovins. Confirmant les observations de ce praticien, nous n'avons pu mettre en évidence aucun parasitisme veineux (ni d'ailleurs hépato-biliaire) sur les 15 bovins qu'il nous a été donné d'examiner à cet égard.

Commentaires.

Deux faits méritent à nos yeux de retenir l'attention :

1) La faible incidence en cette saison de mollusques infestés n'est pas *a priori* sans susciter quelque réflexion. Les résultats, que nous avançons en ne tenant compte que des 500 mollusques disséqués par nos soins, concordent d'ailleurs, pour autant qu'il soit possible d'en juger, avec ceux des travaux antérieurs dont nous condenseons les résultats dans le tableau II.

TABLEAU II

*Tableau des taux d'infestation par des furcocercaires
rapportées à Sch. mansoni
au cours des diverses enquêtes effectuées à Ambositra.*

Mois	I	II	III	IV		XI
Auteurs	Enquête personnelle			BEYTOUT 1952	GRJEBINE et MENACHÉ 1953	BEYTOUT 1951
Total des récoltes	500			77	489	490
Taux d'infestation global	4			3/77	2	4/490
Pourcentage global	0,8			3,8	0,4	0,8
Taux d'infestation dans 1 gîte.	4/47			2/47 1/23	2/242	3/193 1/82
Pourcentage dans 1 gîte	de 5,8 à 20			4,2 4,3	0,8	1,55 1,21

Remarques : HASLE (1928) trouve 4 0/0 de *Biomphalaria* parasitées sans précision de date.

Nous disposons actuellement de trop peu d'éléments de comparaison avec des enquêtes similaires menées en d'autres foyers malgaches ou africains pour que nous soyons autorisés, en fonction de ces résultats partiels, à tirer des conclusions valables sur cet aspect de l'épidémiologie de la bilharziose intestinale à *Sch. mansoni* à Madagascar.

2) Par contre, l'analyse du nombre des gîtes positifs par rapport à la totalité des stations prospectées 4 sur 77 révèle deux éléments d'un particulier intérêt :

1) le taux d'infestation des *Biomphalaria madagascariensis* dans un gîte positif apparaît élevé et ce de façon relativement homogène ;

2) la faible incidence des gîtes positifs sur la totalité des gîtes prospectés permet d'apprécier combien toute enquête visant à établir l'infestation des gîtes d'un foyer de bilharziose ne peut et ne doit être fondée que sur un nombre important de prospections. Comme nous avons pu le constater personnellement au cours de notre travail, il est possible de n'observer aucune infestation après dissection d'une série de plusieurs centaines de mollusques.

Ces données ne sont actuellement valables que pour la saison à laquelle fut effectuée notre enquête ainsi que celles qui la précéderent, toutes menées également durant la saison des pluies.

Le tableau II permet en effet de constater que nous ne disposons, en fait, dans l'étude du foyer d'Ambositra que d'éléments épidémiologiques très épisodiques. Le comportement des gîtes de mai à novembre (saison sèche) nous est inconnu, le taux d'infestation des mollusques également.

Dans l'hypothèse d'un rythme saisonnier dans l'infestation des mollusques, et en particulier de l'influence de la pluviométrie et de la température sur les 2 phases importantes du cycle à savoir le contact selles-mollusques et le contact furcocercaire-être humain, on conçoit de quel intérêt pourrait être l'étude suivie des gîtes que nous avons prospectés.

RÉSUMÉ

Après avoir, dans un récent travail, démontré le rôle d'hôte intermédiaire de *Biomphalaria madagascariensis* Smith, dans le cycle de la bilharziose intestinale à *Schistosoma mansoni* à Madagascar, les auteurs rapportent les résultats de l'enquête malacologique et parasitologique qu'ils ont menée dans le foyer d'Ambositra. Dans ce foyer de bilharziose intestinale connu à Madagascar depuis 1928, des enquêtes récentes ont montré l'importance de l'endémie bilharzienne.

Ayant établi les constituants malacologiques des gîtes prospectés et leur infestation par diverses cercaires, les auteurs mettent l'accent sur :

- 1) la faible infestation globale de *Biomphalaria madagascariensis* par la furcocercaire de *Schistosoma mansoni* (0,8 0/0);
- 2) le nombre restreint et la dispersion des gîtes infestés (4/77), qui entraîne la nécessité, pour toute enquête similaire, de l'étude d'un très grand nombre de gîtes et de leur observation continue pendant une année entière au moins;
- 3) le taux d'infestation relativement élevé dans ces gîtes.

Institut Pasteur de Madagascar. Directeur : J. COURDURIER et *Laboratoire de Zoologie et de Parasitologie de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lille.* Professeur JEAN BIGUET.

BIBLIOGRAPHIE

- BEYTOUT (D.). — Rapport non publié du Groupe Mobile d'Hygiène, n° 2, décembre 1951.
- BEYTOUT (D.). — Rapport non publié du Groupe Mobile d'Hygiène, n° 2, en août 1952.
- BRYGOO (E. R.) et CAPRON (A.). — Rôle d'hôte intermédiaire de *Biomphalaria madagascariensis* Smith, 1882 dans le cycle de *Schistosoma mansoni* Sambon, 1907 à Madagascar. Démonstration dans le foyer d'Ambositra. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1959, **52**, 281-283.
- GIRARD (G.). — Sur l'existence à Madagascar de la dysenterie bilharzienne à *Schistosomum americanum* ou *mansoni*. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1918, **11**, 34-36.
- GRETILLAT (S.). — Maintien du genre *Bothriophoron* Stiles et Goldberger, 1910 et valeur de l'espèce *Paramphistomum bothriophoron* (Braun, 1892) Fischöder, 1901 (*Trematoda*, *Paramphistomidae*) parasite du réticulum du zébu malgache. *Ann. Par. Hum. Comp.*, 1958, **33**, 240-253.
- GRETILLAT (S.). — Contribution à la connaissance des hôtes intermédiaires et à l'étude du cycle évolutif de *Paramphistomum cervi* (Shrank, 1790) (*Trematoda*, *Paramphistomidae*) à Madagascar. *Rev. El. Méd. vét. de Pays trop.*, 1958, **11**, 427-438.
- GRJEBINE (A.) et MENACHÉ (M.). — Enquête malacologique et hydrobiologique sur les mollusques vecteurs de bilharziose dans le district d'Ambositra. *Mém. Inst. Sc. Madagascar*, 1953, **8**, 87-110.
- HASLE (G.). — La bilharziose intestinale sur les Hauts Plateaux à Madagascar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1928, **21**, 380-382.
- MILLER (H. M.). — Comparative studies on Furcocercous cercariae. *Illinois Biol. Monogr.*, 1926, **10**, 1-122, in A. PORTER.
- PORTER (A.). — The larval trematode found in certain South African Mollusca with special reference to schistosomiasis (bilharziosis). *Publ. South African Inst. Med. Research*, 1938, **8**, 442 p.
- RANSON (E.). — Planorbes, bulins et lymnée de Madagascar. O. M. S., Conf. afric. sur la bilharziose Brazzaville, 26 nov.-8 déc. 1956.

**RÉSULTATS D'UNE EXPÉRIMENTATION
DE CHIMIOPROPHYLAXIE
PAR LA PYRIMÉTHAMINE DANS LA ZONE PILOTE
DE LUTTE ANTIPALUDIQUE DE BOBO-DIOULASSO**

Par J. RICOSSÉ, H. BAILLY-CHOUMARA, J.-P. ADAM et J. HAMON (*)

En 1958, pour la première fois dans la zone pilote de lutte antipaludique de Bobo-Dioulasso, a été entreprise une expérimentation de chimioprophylaxie par la pyriméthamine.

Elle avait été décidée, après accord entre la Direction du Service des Grandes Endémies et l'O. M. S., au mois de mai 1957. Devant l'échec de la lutte antipaludique par les seuls insecticides de contact à effet rémanent, il semblait indiqué d'essayer une autre technique.

Cette étude devait avoir pour but de comparer, dans une région bien limitée de la zone pilote, les résultats obtenus par l'association de la lutte imagocide et de la chimioprophylaxie, et par la pyriméthamine utilisée seule.

DESCRIPTION DE LA ZONE PROTÉGÉE

Dès 1957, deux zones furent alors choisies :

— une zone A, située au nord-est de Bobo-Dioulasso, ayant pour axe la route de Koutiala-Ségou, limitée au nord par la Volta Noire, et groupant 15 villages, dont la population recensée est voisine de 5.000 habitants. Cette région fait partie de la zone traitée au D. D. T. ;

— une zone B, représentée par 3 villages, situés sur la route de Ouagadougou, à 60 km. à l'est de Bobo-Dioulasso, totalisant approximativement 3.000 habitants. Ces trois villages devaient être soumis au seul traitement par la pyriméthamine,

PROTOCOLE D'EXPÉRIMENTATION

Proposé par les experts de l'O. M. S., il fut le suivant : toute la population de ces 18 villages devait être soumise à des distributions d'antipaludiques, faites toutes les deux semaines, pendant la

(*) Séance du 8 juillet 1959.

période de transmission maxima, c'est-à-dire au moment de la saison des pluies, du début de juin à la fin de septembre.

La posologie adoptée fut la suivante :

pour les enfants de 0 à 5 ans, 12 mg. 5,

pour les enfants de 5 à 12 ans, 25 mg.,

pour les enfants de plus de 12 ans et les adultes, 50 mg.

ENQUÊTE PRÉLIMINAIRE

Elle fut réalisée, dans les 18 villages où devait avoir lieu l'expérimentation, du début de mars à la fin de mai 1958. Dans chaque village, tous les enfants de 0 à 9 ans inclus furent examinés, palpés pour la recherche de l'index splénique, et un examen hématologique fut pratiqué chez la plupart d'entre eux.

Les résultats de cette enquête sont portés en tête du tableau I. A l'occasion du passage dans les villages, un recensement nominatif complet de la population fut effectué dans chaque zone. Il a fourni les chiffres suivants : 5.015 recensés en zone A et 2.785 en zone B.

EXPÉRIMENTATION

Les distributions de pyriméthamine commencèrent le 1^{er} juin 1958, en suivant un programme établi pour toute la campagne, qui permettait à l'équipe de passer régulièrement dans les villages tous les 14 jours.

La présence des habitants est restée, dans l'ensemble, très satisfaisante à chacune des 8 distributions. Pour évaluer de façon aussi rigoureuse que possible les pourcentages de présence, nous ne les avons évidemment calculés que sur les sujets qui ont pris l'antipaludique sous le contrôle direct de l'équipe, sans tenir compte de ceux auxquels les comprimés étaient portés, en dehors du village, mais pour lesquels nous ne pouvons affirmer qu'ils ont été effectivement absorbés.

Au cours des 4 mois d'étude, le nombre des habitants présents aux 8 rassemblements fut assez élevé. Les chiffres sont les suivants :

1^{re} distribution (1^{er} au 15 juin), 6.850 sur 7.522 recensés, soit 91 0/0.

2^e distribution (16 au 27 juin), 6.813 sur 7.668 recensés, soit 88 0/0.

3^e distribution (30 juin au 11 juillet), 7.007 sur 7.712 recensés, soit 90 0/0.

4^e distribution (15 au 25 juillet), 6.782 sur 7.763 recensés, soit 87 o/o.

5^e distribution (27 juillet au 10 août), 6.470 sur 7.753 recensés, soit 83 o/o.

6^e distribution (11 au 22 août), 6.407 sur 7.784 recensés, soit 82 o/o.

7^e distribution (25 août au 5 septembre), 6.435 sur 7.786 recensés, soit 82 o/o.

8^e distribution (8 au 20 septembre), 6.645 sur 7.800 recensés, soit 85 o/o.

Malgré des efforts réitérés, pour inviter la population à venir plus nombreuse aux distributions, il n'a jamais été possible de dépasser une moyenne de 82 à 91 o/o.

Afin de suivre, de façon aussi précise que possible, les fluctuations des indices épidémiologiques, un contrôle splénique et hématologique fut réalisé chaque mois dans tous les villages, après 4, 8, 12 et 16 semaines de chimioprophylaxie, à l'occasion des distributions de la quinzaine suivante. Ainsi, le premier contrôle fut effectué lors de la 3^e distribution, le second lors de la 5^e, et le 4^e pendant la quinzaine qui suivit la fin de l'expérience. Le cinquième contrôle coïncida avec le contrôle semestriel, entrepris habituellement chaque année, dans la zone pilote, au mois d'octobre, à la fin de la saison des pluies. Il eut donc lieu un mois après l'arrêt des distributions.

Ces examens hématologiques, pratiqués ainsi chaque mois, avaient pour but de déterminer dans quelles conditions les indices seraient abaissés par l'action de la chimioprophylaxie, au moment de la transmission maxima.

Lors de ces contrôles mensuels, chaque enfant était palpé et examiné avant qu'il reçoive la pyriméthamine. En raison du grand nombre d'enfants suivis dans les zones A et B, il ne fut pas possible d'effectuer un prélèvement de sang à chacun d'entre eux lors de chaque contrôle. Seuls les nourrissons et les enfants de 12 à 23 mois furent tous soumis à une surveillance hématologique mensuelle.

RÉSULTATS

1) *Enquêtes paludométriques.*

Sur le plan épidémiologique, les contrôles mensuels ont fourni les résultats rapportés dans le tableau I et sur le graphique I. Nous n'avons pas tenu compte, pour la comparaison des indices, des chiffres des indices spléniques.

Ceux-ci sont moins rapidement influencés par la prophylaxie que les indices hématologiques, et sont davantage sujets à des erreurs d'appréciation, la palpation des rates ne pouvant fournir des chiffres aussi rigoureux que les examens microscopiques, facilement contrôlables.

Le nombre d'enfants examinés fut assez élevé, chaque mois, pour que les chiffres des indices plasmodiques et gamétocytiques semblent statistiquement valables.

Les distributions ayant commencé le 1^{er} juin, le premier contrôle fut entrepris à partir du 30 juin.

TABLEAU I

*Variations des indices plasmodiques et gamétocytiques
chez les enfants de 0 à 9 ans.*

Enquêtes et contrôles	Dates	Nombre total de lames examinées	Zone A : D.D.T. + pyriméthamine			Zone B : pyriméthamine seule		
			Lames examinées	IP	IG	Lames examinées	IP	IG
Enquête préliminaire	Mars- mai 1958	1.551	988	30,4	5,4	563	55,9	10,1
1 ^{er} contrôle	30-6 au 12-7	1.236	810	3	1,8	426	5,4	4,9
2 ^e contrôle	28-7 au 8-8	1.008	708	1,2	0,4	300	1,6	0,3
3 ^e contrôle	25-8 au 6-9	1.344	843	0,9	0	501	1,5	0
4 ^e contrôle	22-9 au 4-10	1.569	919	1	0	650	15,8	2,3
5 ^e contrôle	15 au 30-10	1.491	953	15,4	1,2	538	44,8	14,5

La répartition des espèces plasmodiales lors de l'enquête préliminaire était la suivante :

Zone A.

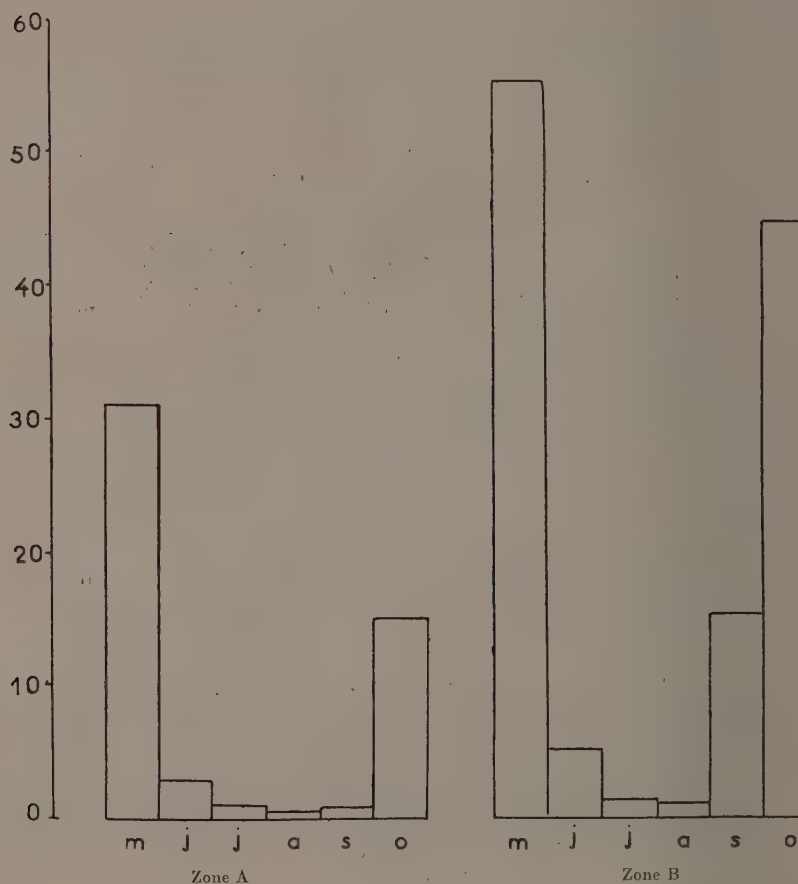
<i>P. falciparum</i>	97,6 0/0
<i>P. malariae</i>	2 0/0
Association <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i> .	0,4 0/0

Zone B.

<i>P. falciparum</i>	83,4 0/0
<i>P. malariae</i>	8,8 0/0
Association <i>P. falciparum</i> + <i>P. malariae</i> .	7,8 0/0

VARIATIONS DES INDICES PLASMODIQUES

(chez les enfants de 0 à 9 ans).



Graphique 1.

Pour permettre de comparer nos chiffres à ceux qui ont été relevés dans la zone traitée seulement au D. D. T. et dans la zone témoin nous donnons dans le tableau II les valeurs des indices plasmodiques des deux contrôles semestriels, réalisés en avril et en octobre 1958.

Les chiffres ainsi obtenus ont été calculés globalement sur le total des enfants de 0 à 9 ans, examinés lors de chaque contrôle. Mais,

pour suivre de façon plus précise l'évolution des indices hématologiques nous avons classé aussi les résultats par groupes d'âges (suivant les normes de l'O. M. S.).

TABLEAU II

*Variations des indices plasmodiques
chez les enfants de 0 à 9 ans
dans la zone traitée au D. D. T. et dans la zone témoin.*

Dates des contrôles semestriels	Zone D. D. T.		Zone témoin	
	Nombre de lames examinées	I. P.	Nombre de lames examinées	I. P.
Avril 1958	2.318	22,4	711	57,2
Octobre 1958	1.608	25,4	675	49,1

Le tableau III donne alors les chiffres suivants, reportés sur le graphique 2.

TABLEAU III

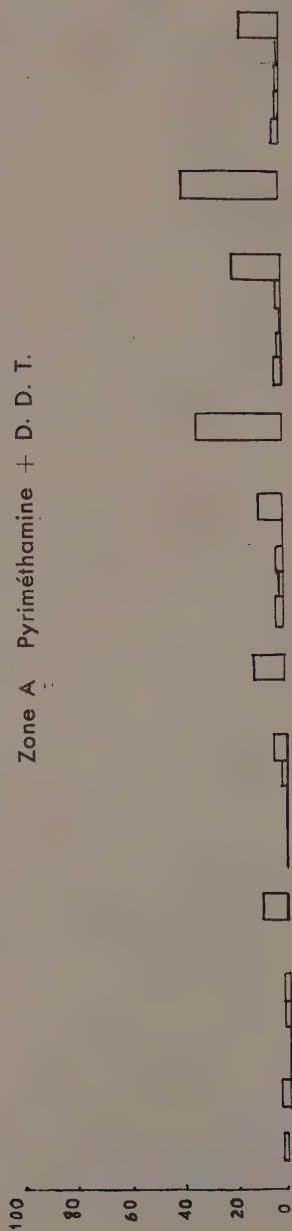
Variations des indices plasmodiques par groupes d'âges.

Enquêtes et contrôles	Zone A : D. D. T. + pyriméthamine					Zone B : pyriméthamine seule				
	0-5 mois	6-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-9 ans	0-5 mois	6-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-9 ans
Enquête préliminaire	2,3	9,5	12,3	32,2	37,7	10	42	57,1	71,1	55,3
1 ^{er} contrôle	3,1	0	2,3	3	3,7	0	0	3,3	8,9	5,8
2 ^e contrôle	0	0	1,7	1,8	1,2	0	0	1,7	1,8	1,9
3 ^e contrôle	0	0	2,7	0,7	1	0	0	1,1	1,8	2,2
4 ^e contrôle	2,1	1,2	0	1,7	0,7	0	0	11,3	25	14,6
5 ^e contrôle	2,1	4,4	10,1	19,1	17,8	13	31,2	52,8	48,9	43,8

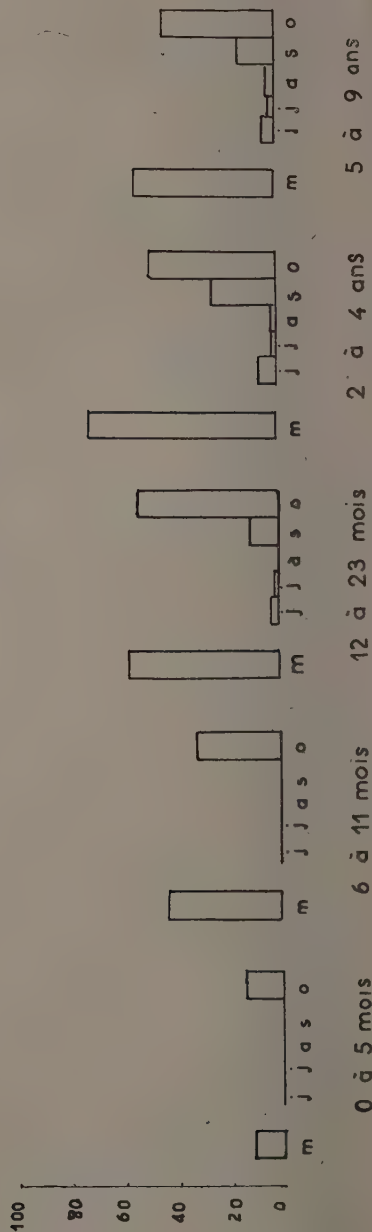
Nous constatons donc, le premier mois, une chute très nette des indices dans les deux zones, avec persistance, toutefois, d'un indice

VARIATIONS DES INDICES PLASMODIQUES
(par groupes d'âges)

Zone A Pyriméthamine + D. D. T.



Zone B : Pyriméthamine



gamétocytaire encore élevé en zone B (phénomène peut-être explicable par l'absence d'action directe sur les gamétocytes de la pyriméthamine). Lors du second contrôle, l'écrasement des indices plasmodiques persiste, et la baisse des indices gamétocytaires est sensible. Au troisième contrôle, les valeurs des indices plasmodiques restent très faibles (voisines de 1), tandis que l'on ne trouve aucun gamétocyte. Mais au quatrième mois, alors que les chiffres restent très bas dans la zone D. D. T. + pyriméthamine, on constate une remontée franche et rapide de l'indice plasmodique dans la zone soumise à la seule pyriméthamine, tandis que l'indice gamétocytaire s'élève plus lentement et tend à se rapprocher de la valeur qu'il avait après 4 semaines de chimioprophylaxie.

Enfin, lors du contrôle semestriel, au 5^e mois de l'expérience, soit un mois après la fin des distributions, l'ascension des indices est manifeste dans les deux zones. Celle-ci est lente en zone A, où elle atteint des chiffres qui sont approximativement la moitié de ceux de l'enquête préliminaire. Mais, dans la zone B, les valeurs des indices redeviennent très voisines de celles qui avaient été notées en avril et mai (44 0/0 pour l'I. P.). On assiste même à une remontée anormalement rapide de l'indice gamétocytaire, qui dépasse le chiffre enregistré en mai. Le tableau IV permet de comparer les indices plasmodiques par groupe d'âge, observés dans la zone D. D. T. et dans la zone témoin, à ceux des secteurs de chimioprophylaxie.

TABLEAU IV

Variations des indices plasmodiques par groupe d'âge dans la zone traitée au D. D. T. et dans la zone témoin.

Dates des contrôles semestriels	Zone D. D. T.					Zone témoin				
	0-5 mois	6-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-9 ans	0-5 mois	6-11 mois	12-23 mois	2-4 ans	5-9 ans
Avril 1958	1,7	3,1	9,8	27,4	31,2	10,9	45,9	58,4	75,3	55,6
Octobre 1958 . . .	5,7	16,5	21,5	31,6	27,9	40	53,1	55,5	53,3	44,6

La comparaison des chiffres classés par groupe d'âge confirme les observations déjà faites d'après l'étude de l'indice global chez les enfants de 0 à 9 ans.

Chez les nourrissons, les distributions de pyriméthamine ont empêché toute contamination nouvelle pendant le 2^e et le 3^e mois,

en zone A, et pendant les trois premiers mois de l'expérience, en zone B. Mais on remarquera qu'il y a probablement eu des infections en dessous du seuil de décelabilité et que, chez les enfants de 2 à 9 ans, dans les trois autres groupes d'âges, il y a toujours eu un petit nombre de sujets positifs, malgré une prophylaxie correctement suivie. Ceux-ci ont vraisemblablement constitué le réservoir de virus résiduel à partir duquel les anophèles ont continué à s'infecter. L'examen des chiffres fournis par les contrôles mensuels successifs permet de penser que nous avons vu apparaître une résistance à la pyriméthamine en zone B, à partir du quatrième mois. Ceci nous semble être l'explication de cette ascension inattendue des indices.

2) Enquête entomologique.

Les villages soumis au contrôle entomologique furent ainsi répartis :

Zone A (D. D. T. + pyriméthamine) : 5 villages.

Zone B (pyriméthamine seule) : 3 villages.

Zone C (D. D. T. seul) : 5 villages.

Nous croyons utile de donner les résultats de la zone soumise à la seule désinsectisation par D. D. T., car il est intéressant de comparer ces résultats à ceux de la zone A.

Enfin en zone témoin, 4 villages situés à la périphérie de la zone et présentant sensiblement les mêmes caractéristiques que les villages traités, étaient l'objet de contrôles réguliers.

Le rythme des contrôles était quotidien en zone désinsectisée (A et C) où les anophèles récoltés étaient peu nombreux ; il était hebdomadaire en zone non traitée par les insecticides (B et témoins).

Les méthodes de captures étaient les suivantes :

— capture au tube dans les habitations, utilisée dans les villages non désinsectisés ;

— capture dans les abris artificiels, en zone désinsectisée ;

— capture nocturne sur appât humain, dans toutes les zones.

Sur les anophèles capturés étaient effectuées les dissections à l'état frais des glandes salivaires. Tous nos résultats sont basés sur l'étude de l'indice sporozoïtique mensuel par zone.

Il a ainsi été effectué :

en zone A : 6.883 dissections de toutes espèces d'anophèles,

en zone B : 12.337 dissections de toutes espèces d'anophèles,

en zone C : 4.373 dissections de toutes espèces d'anophèles,

en zone témoin : 7.062 dissections de toutes espèces d'anophèles.

Pour ne pas surcharger les tableaux, nous donnerons seulement les résultats obtenus pour les principaux vecteurs de la zone pilote : *A. gambiae* et *A. funestus*.

TABLEAU V

*Indices sporozoïtiques mensuels par zone
des principaux vecteurs de la zone pilote de Bobo-Dioulasso.*

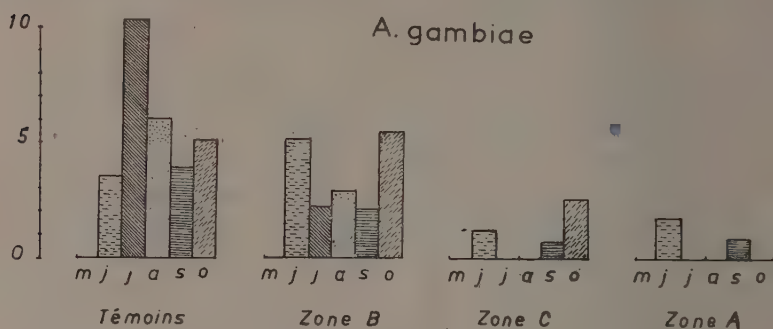
	<i>A. gambiae</i>				<i>A. funestus</i>		
		I. sp.	o/o	Int. conf.	I. sp.	o/o	Int. conf.
Mai 1958	Zone A	0/14	—	—	0/7	—	—
	Zone B	0/25	—	—	0/2	—	—
	Zone C	0/88	—	—	0/75	—	—
	Témoins	0/3	—	—	0/6	—	—
Juin 1958	Zone A	1/59	1,69	de 0,05 à 9,45	0/28	—	—
	Zone B	29/569	5,09	de 3,25 à 6,93	7/276	2,53	de 1,02 à 5,22
	Zone C	1/84	1,19	de 0,03 à 6,63	0/113	—	—
	Témoins	8/229	3,49	de 1,07 à 5,91	9/224	4,01	de 1,45 à 6,57
Juillet 1958	Zone A	0/42	—	—	0/48	—	—
	Zone B	20/912	2,19	de 1,23 à 3,15	25/938	2,66	de 2,13 à 3,19
	Zone C	0/33	—	—	0/415	—	—
	Témoins	90/883	10,19	de 8,19 à 12,19	14/348	4,02	de 1,94 à 6,10
Août 1958	Zone A	0/91	—	—	0/222	—	—
	Zone B	32/1.089	2,93	de 1,81 à 3,95	15/1.257	1,19	de 0,57 à 1,81
	Zone C	0/871	—	—	0/165	—	—
	Témoins	51/851	5,99	de 4,37 à 7,61	11/498	2,20	de 0,88 à 3,52
Septembre 1958	Zone A	1/123	0,81	de 0,02 à 4,50	0/115	—	—
	Zone B	33/1.572	2,09	de 1,37 à 2,81	26/2.007	1,29	de 0,85 à 1,90
	Zone C	1/141	0,70	de 0,020 à 4	0/53	—	—
	Témoins	37/960	3,85	de 2,63 à 5,07	23/893	2,57	de 1,53 à 3,61
Octobre 1958	Zone A	0/109	—	—	0/925	—	—
	Zone B	53/964	5,49	de 3,93 à 7,05	52/2.508	2,07	de 1,51 à 2,63
	Zone C	3/117	2,56	de 0,50 à 7,50	1/741	0,13	de 0,03 à 0,75
	Témoins	19/377	5,03	de 2,79 à 7,27	51/1.656	3,07	de 2,21 à 4,93

N. B. — I. sp. = Indices sporozoïtiques.
Int. conf. = Intervalle de confiance,
= chiffre non significatif.

Signalons cependant que parmi les vecteurs secondaires, *A. flavicosta* a été trouvé infecté une fois dans la zone B (pyriméthamine) en juin et *A. coustani*, dans la zone A (D. D. T. et pyriméthamine) en septembre. Les résultats des enquêtes entomologiques sont présentés dans le tableau V et le graphique 3, qui concernent les indices sporozoïtiques mensuels de chaque zone. Le graphique 4 représente la pluviométrie, pendant la durée de l'expérimentation.

Résultats (tableau V, graphique 3).

Les résultats du mois de mai ne peuvent avoir au point de vue entomologique la valeur d'une enquête préliminaire. C'est le mois



INDEX SPOROZOÏTIQUES MENSUELS PAR ZONES

MAI - OCTOBRE 1958

Graphique 3.

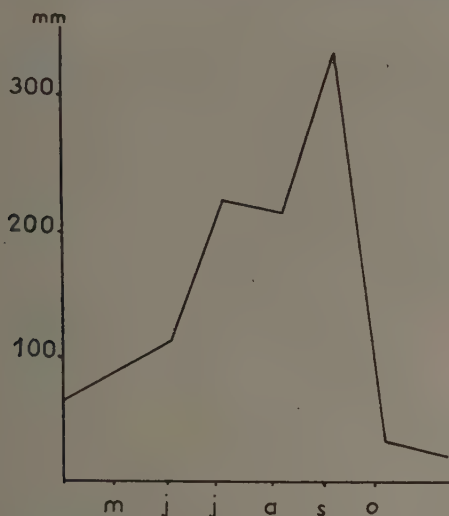
où apparaît le régime de saison des pluies. On y retrouve encore les caractéristiques d'une transmission de saison sèche : les indices sporozoïtiques furent négatifs pour toutes les espèces dans toutes les zones.

En juin, dans la zone témoin, l'indice sporozoïtique d'*A. gambiae* qui était de 0 au mois de mai, présente l'ascension rapide habituelle consécutive aux premières pluies. Il atteint 10 0/0 en juillet. Ensuite il se stabilise aux environs de 5 0/0 pendant toute la durée de l'hivernage.

L'indice d'*A. funestus* nettement moins élevé, atteint un maximum de 4 0/0 en juillet puis se stabilise entre 2 et 3 0/0. Si on compare ces résultats à ceux de la zone B (pyriméthamine seule) on constate, au mois de juin pendant lequel ont eu lieu les deux premières distributions d'antipaludique, que *A. gambiae* présente un indice plus faible que celui de la zone témoin puisque son maximum n'atteint

que 5 0/0, il descend à 2 0/0 en juillet. On peut admettre qu'à partir de ce moment, à peu près tous les vecteurs infectés avant le début de la campagne de chimioprophylaxie ont disparu, et qu'ils ont été remplacés par des anophèles nés depuis le début de la chimioprophylaxie et donc non infectés, si la pyriméthamine a été efficace sur le réservoir de virus.

Cependant nous constatons que la situation reste stationnaire pendant les mois d'août et septembre, l'indice sporozoïtique d'*A. gam-*



Graphique 4. — Pluviométrie à Bobo-Dioulasso pendant la saison des pluies 1958 (hauteur des pluies exprimée en millimètres).

biae se maintient entre 2 et 3 0/0 et celui d'*A. funestus* au-dessus de 1 0/0.

Enfin, en octobre, s'amorce une remontée brutale de l'indice d'*A. gambiae* au-delà de 5 0/0, taux supérieur à celui de cette zone en juin et également à celui des villages témoins en ce mois d'octobre.

On peut donc conclure que la pyriméthamine semble avoir eu un effet favorable au début de son utilisation, en réduisant l'infectivité du vecteur. Cependant cette efficacité a été très relative puisque l'indice sporozoïtique d'*A. gambiae* n'est jamais descendu en dessous de 2 0/0 ; d'autre part, elle a été de courte durée puisque dans les jours qui ont suivi la dernière distribution de pyriméthamine l'indice sporozoïtique est revenu à son taux initial. Etant donnée la durée du cycle extrinsèque de *P. falciparum*, ceci correspond à une augmentation du réservoir de virus au moment où les distributions d'anti-

paludique avaient encore lieu, fait confirmé par les indices paludométriques, qui laisse entrevoir la possibilité d'une résistance de l'hématozoaire à la pyriméthamine.

Les résultats de la zone A (D. D. T.-pyriméthamine) sont assez comparables à ceux de la zone C (D. D. T. seul). En juin, l'indice sporozoïtique d'*A. gambiae* est de 1,19 en zone C et de 1,69 en zone A. L'effet des deux premières distributions de pyriméthamine a donc été négligeable en zone A.

Pendant les mois de juillet et août, les indices sont nuls dans les deux zones ; mais étant donné le faible nombre d'anophèles disséqués dans ces deux zones subissant un traitement de désinsectisation, nous ne pouvons accorder qu'une valeur très relative à la constatation d'un indice négatif qui relève certainement plus du petit nombre de dissections effectuées, que d'un arrêt véritable de la transmission.

Ceci est confirmé par la réapparition en septembre d'indices positifs chez *A. gambiae* : 0,81 en zone A et 0,70 en zone C.

Les résultats sont donc une fois de plus comparables en zone D. D. T. et en zone D. D. T.-pyriméthamine.

Au mois d'octobre seulement, nous avons une nette divergence en faveur de la chimioprophylaxie : *A. gambiae* en zone C présentant un indice sporozoïtique de 2,56 0/0 alors qu'il est négatif en zone A.

Dans la zone A l'indice d'*A. funestus* a été négatif pendant tout le semestre.

En zone C il a été négatif également à l'exception du mois d'octobre où il est très faible : 0,13 0/0.

Du point de vue entomologique, on peut conclure que l'association D. D. T.-pyriméthamine, bien qu'elle abaisse de façon très appréciable l'inféctivité des vecteurs a été impuissante à l'amener à un taux suffisamment bas pour réaliser l'interruption de la transmission du paludisme.

DISCUSSION

Les résultats obtenus, à la fin de cet essai de chimioprophylaxie, semblent donc bien indiquer l'existence d'une résistance de la souche de *P. falciparum* à la pyriméthamine. Des arguments d'ordre épidémiologique, hématologique et entomologique, permettent d'appuyer cette hypothèse.

1) *Les observations épidémiologiques*, en effet, sont assez probantes. L'indice plasmodique, resté très bas pendant les trois premiers mois de l'expérience, s'élève anormalement au contrôle du 4^e mois, pratiqué à la fin de septembre ; or ce contrôle, comme les précédents, était effectué exactement 14 jours après une distribution.

Les chiffres obtenus auraient donc dû être, à peu de choses près,

les mêmes que ceux des contrôles réalisés après 4, 8 et 12 semaines. La présence en abondance des formes asexuées, avec parfois une forte densité parasitaire, est un critère solide de résistance. Enfin, les auteurs qui ont utilisé la pyriméthamine, soit en traitement de masse, soit comme prophylaxie pour les enfants, ont tous observé que la période de protection assurée par cet antipaludique dépasse deux semaines. Pour CAMPHYN (7), elle est active pendant 45 jours ; l'étude de VINCKE (42), au Congo Belge conclut à un effet réel d'un mois ou plus ; CLYDE et SHUTE (13), en 1957, estiment qu'elle est efficace durant 21 jours.

Cette résistance apparut assez vite. L'ascension des indices en septembre, indique qu'elle est survenue entre le 3^e et le 4^e mois. Une constatation analogue avait déjà été faite par SCHNEIDER (39) au Cameroun en 1957. En Afrique Orientale, CLYDE et SHUTE (13) signalent que la résistance a commencé à apparaître au 5^e mois. JONES (27) l'a observée à partir du 6^e mois. Son extension a également été rapide. En effet, lors du contrôle du 4^e mois, l'indice plasmodique, qui était abaissé à 1,5 à la fin du troisième mois, remonte à 15,8. Quatre semaines après, délai pendant lequel l'antipaludique aurait dû être encore efficace (ainsi que JONES l'avait observé dans son expérience de 1952-1953), l'indice s'est élevé à 44,8.

Les distributions de pyriméthamine ayant cessé le 20 septembre, il n'a pas été possible de suivre l'évolution de cette résistance dans toute la population de la zone B. Faute de personnel, nous n'avons pu continuer à pratiquer des sondages chaque mois à partir d'octobre. Mais les contrôles mensuels des nourrissons ont confirmé la reprise de la transmission à un degré aussi élevé qu'en zone témoin. Lors du contrôle semestriel d'avril 1959, nous avons retrouvé dans cette zone des indices plasmodiques élevés, permettant de penser que la résistance persistait.

Nos résultats, comparés à ceux de plusieurs auteurs, ne permettent pas de trouver l'explication à la résistance dans la périodicité des distributions ou dans la différence de posologie. En effet, avec trois traitements de masse espacés tous les 6 mois, en 1952-1953, JONES l'a observée à partir du 6^e mois. CLYDE et SHUTE (10) ainsi que ROLLO (35), l'ont vue apparaître après des distributions mensuelles, alors que DELANNOY et HUGON (19), comme MILLER (30), ont pu pratiquer une chimioprophylaxie à ce rythme pendant respectivement 6 et 8 mois, sans noter le moindre cas de résistance. La pyriméthamine à rythme hebdomadaire a donné aussi des résultats discordants suivant les régions. CLYDE et SHUTE, puis SCHNEIDER (40), ont vu apparaître, la résistance assez rapidement (du 3^e au 5^e mois), tandis que CLYDE, VINCKE (42) ne l'ont pas constatée. En Haute-Volta, une étude réalisée dans une région peu éloignée de

celle où fut entreprise l'essai de 1958 (donc dans des conditions épidémiologiques et climatiques comparables) rapportée par MASSEGUIN et PALINACCI (28), avait donné des résultats très satisfaisants. Enfin, le Daraprim, utilisé à dose bimensuelle, comme dans notre essai, par BROU (4) puis par DELANNOY et HUGON (19), n'a provoqué aucun cas de résistance.

La valeur de la posologie ne semble pas être la cause essentielle de ce phénomène.

En effet, dans des régions d'Afrique Tropicale comparables du point de vue épidémiologique, certains chercheurs ont vu apparaître la résistance avec des doses de 50 mg. par semaine, alors que d'autres ne l'ont pas observée lorsqu'ils protégeaient une collectivité avec 25 mg. par mois.

Contrairement à certains cas rapportés par plusieurs auteurs, dans notre essai la souche de *P. falciparum* n'avait jamais été soumise à une prophylaxie par le proguanil. On ne peut donc invoquer l'extension d'une résistance croisée à la pyriméthamine, comme cela a été observé dans certaines régions.

2) *Les observations hématologiques*, faites lors de la remontée rapide des indices malariométriques, sont venues confirmer la chimio-résistance chez certains sujets.

Il était frappant de remarquer, lors du 4^e contrôle, 14 jours après la dernière distribution, que sur 103 enfants retrouvés positifs dans la zone B (sur 650 examinés), 93 présentaient des formes asexuées de *P. falciparum*, et, parmi eux, chez 8 sujets, la densité parasitaire était très élevée. Par ailleurs, sur ces 103 positifs, 88 enfants, soit 85 0/0, avaient été présents à chacune des 8 distributions et avaient absorbé l'antipaludique sous le contrôle de l'équipe.

Il fut donc décidé d'étudier le comportement de la souche sur deux groupes d'enfants, qui furent suivis au laboratoire du Paludisme, à Bobo-Dioulasso, pour savoir si l'on obtiendrait l'éradication des hématozoaires sous l'effet de doses plus fortes de pyriméthamine, et, dans le cas contraire, pour tenter des infections expérimentales.

En premier lieu, 3 enfants, âgés respectivement de 5, 4 et 3 ans, furent examinés et retrouvés positifs (trophozoïtes et gamétocytes de *P. falciparum*). Ils reçurent 12 mg. 5 de pyriméthamine (dose prophylactique qu'ils avaient prise tous les 14 jours pendant les 4 mois de l'expérimentation). Les lames, prélevées quotidiennement, furent retrouvées positives les 15 jours suivants. On donna alors aux enfants une dose unique de 50 mg., dépassant nettement la posologie moyenne par kilogramme de poids. Pendant les 5 jours qui suivirent, les frottis restèrent positifs.

Une seconde étude fut faite sur 2 autres enfants, âgés de 9 et 5 ans, qui, toujours positifs, reçurent 50 mg. de pyriméthamine à leur arrivée au laboratoire, puis 50 mg. huit jours après. Leurs lames restèrent constamment positives.

Les observations ainsi faites nous ont donc donné des résultats relativement comparables à ceux qui ont été rapportés en Afrique Orientale. CLYDE et SHUTE (10), en 1954, traitant 19 enfants résistants à la pyriméthamine, par deux doses de 50 à 100 mg., à 9 jours d'intervalle, constatèrent la persistance de la positivité. JONES (27), en 1953, relate le cas de 2 enfants :

l'un, âgé de 6 ans, qui résista à 4 doses de Daraprim, l'autre, de 5 ans, pour lequel 2 doses (données à un mois d'intervalle) puis 3 autres doses (espacées respectivement de 8 et 3 jours) ne modifièrent en rien la parasitémie.

A l'occasion des contrôles, puis des observations sur les sujets résistants, nous avons constaté l'action secondaire et retardée de la pyriméthamine sur les gamétocytes de *P. falciparum*, déjà signalée par SCHNEIDER (37), en 1952, BRUCE-CHWATT, en 1953, et retrouvée dans les travaux récents de BRAY (2), puis de BURGESS (6).

3) *Les observations entomologiques* que nous avons faites à partir de la souche de *P. falciparum* ont confirmé la réalité de la chimio-résistance.

L'action antispорогонique de la pyriméthamine, qui avait fait l'objet des recherches de FOY et KONDI (21), en 1952, puis de SHUTE et MARYON (41), en 1954, est considérée comme un caractère très important de cet antipaludique, et a conduit à l'employer souvent en chimioprophylaxie. Les expériences faites par les auteurs avaient montré que la pyriméthamine bloquait le cycle sexué au stade de l'oocyste et que l'on n'observait pas, chez les anophèles nourris sur un sujet traité, d'évolution complète des parasites jusqu'au stade des sporozoïtes. Ces constatations furent confirmées récemment par BRAY (3), qui estime que l'effet de la pyriméthamine dure pendant 28 jours, puis par BURGESS (6).

Nous avons donc pensé qu'il était souhaitable de poursuivre l'étude de la souche en tentant des infections expérimentales à partir des deux groupes d'enfants suivis au laboratoire et soumis à des doses thérapeutiques de pyriméthamine.

Un premier lot de 300 *Anopheles gambiae* d'élevage fit 4 repas infectants sur les 3 porteurs de gamétocytes du premier groupe. Au 16^e jour on disséqua les 15 anophèles survivants : deux d'entre eux présentaient des sporozoïtes.

Le second lot de 150 anophèles fut nourri sur les 2 autres porteurs de gamétocytes. La dissection des glandes salivaires des 22 anophèles

survivants au 15^e jour révéla la présence des sporozoïtes dans 2 d'entre eux.

Nous avons donc la preuve que le cycle sporogonique du *Plasmodium* a pu s'effectuer entièrement chez le moustique, malgré l'ingestion de pyriméthamine par les porteurs de gamétocytes.

CONCLUSIONS

Du point de vue épidémiologique, le bilan de ces 16 semaines de chimioprophylaxie s'établit donc ainsi :

1) Nous n'avons pas observé d'arrêt durable de la transmission. Bien que les indices plasmodiques aient été très abaissés, temporairement, suivant les zones, pendant les 3 premiers mois de cet essai, nous avons constaté des contaminations nouvelles en zone A, en septembre, et une réapparition rapide et importante des contaminations nouvelles en zone B, au mois d'octobre ;

2) les meilleurs résultats relatifs ont été obtenus dans la zone d'association D. D. T.-pyriméthamine, puisque, lors des 4^e et 5^e contrôles, nous avons remarqué que l'ascension des indices malarométriques était plus lente que dans la zone protégée par la pyriméthamine seule. Ceci est sans doute explicable par le double aspect de la lutte antipaludique en zone A, où l'action a été menée simultanément contre le parasite et contre le vecteur. Mais, dans chacun de ces domaines, nous sommes encore loin d'une densité critique telle que la transmission puisse être interrompue ;

3) la pyriméthamine a agi assez rapidement, au début, sur *P. falciparum* et *P. malariae* (qui a disparu dès le premier mois de l'essai de chimioprophylaxie), mais son efficacité est beaucoup moins évidente sur les gamétocytes de *P. falciparum*, observation déjà signalée par plusieurs auteurs ;

4) à partir du 4^e mois, une résistance à la pyriméthamine est apparue dans la zone B. Traduite, sur le plan épidémiologique, par une remontée anormalement rapide et nette des indices plasmodiques dans les trois villages, elle a, de plus, été confirmée par des examens hématologiques répétés chez quelques sujets, et des infections expérimentales, au laboratoire d'Entomologie.

Lorsque nous avons retrouvé, en zone B, un indice plasmodique encore élevé lors du contrôle d'avril 1959, nous avons repris plusieurs essais de pyriméthamine à dose thérapeutique chez les enfants positifs, et nous avons remis en évidence la chimiorésistance qui a donc persisté 7 mois après la fin des distributions. Ces recherches feront l'objet d'une prochaine communication.

RÉSUMÉ

Un essai de chimioprophylaxie par la pyriméthamine a été effectué du 1^{er} juin au 20 septembre 1959 dans deux secteurs de la Zone Pilote antipaludique de Bobo-Dioulasso. Dans le premier, la protection par antipaludique fut associée à la lutte imagocide par le D. D. T. Dans le second, la pyriméthamine seule fut utilisée. Après 16 semaines de chimioprophylaxie, avec distributions deux fois par mois, les résultats furent assez décevants. La transmission n'a pu être arrêtée, ni par l'association des insecticides et de la chimioprophylaxie, ni par la pyriméthamine employée seule. Les résultats des enquêtes paludométriques et entomologiques ont confirmé cette constatation et ont permis de mettre en évidence une résistance de *Plasmodium falciparum* à la pyriméthamine, dont l'étude a été complétée par des infections expérimentales.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Agrégé SCHNEIDER et M. le Médecin-Colonel LACAN pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans la conduite de cette étude et dans nos investigations bibliographiques.

Service de la lutte contre les Grandes Endémies. Centre Muraz. Sections Paludisme et Entomologie. Office de la Recherche Scientifique et Technique Outre-Mer.

BIBLIOGRAPHIE

1. ARCHIBALD (H. M.) et BRUCE-CHWATT (L. J.). — Suppression of malaria with pyrimethamine in Nigerian schoolchildren. *Bulletin O. M. S.*, 1956, 15, 3-4-5, 775-784.
2. BRAY (R. S.). — Resistance of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 49, 93-94.
3. BRAY (R. S.), BURGESS (R. W.), FOX (R. M.) et MILLER (M. J.). — The effect of pyrimethamine upon sporogony and preerythrocytic schizogony of *Laverania falciparum*. *Bull. O. M. S.* (sous presse).
4. BROU (M.). — Essais de prophylaxie antipaludique en milieu indigène au moyen du Daraprim. *Annales Soc. Belge Méd. Trop.*, 1953, 33, 5, 365-370.
5. BRUCE-CHWATT (L. J.). — Chemoprophylaxis and suppression of malaria in British West Africa. Malaria service Med. Dept. Nigeria. Inform. Bull., n° 2, in *Trop. Dis. Bull.*, 1954, 51, 8, 764-765.
6. BURGESS (R. W.) et YOUNG (M. D.). — The development of pyrimethamine resistance by *Plasmodium falciparum*. *Bulletin O. M. S.*, 1959, 20, 37-46.
7. CAMPHYN (R.). — Note au sujet de l'efficacité suppressive du Daraprim comparée avec celle de la camoquine et de la nivaquine. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1953, 33, 6, 553-561.

8. CANET (J.) et FARINAUD (E.). — Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine par la diamino-2-4-(chloro-4'-phényl) 5-éthyl-6-pyrimidine (50-63 B. W. ou 4763-R. P.). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 5, 645-652.
9. CLYDE (D. F.). — Observations on monthly pyrimethamine prophylaxis in an East African village. *East Afric. Med. J.*, 1954, 31, 2, 41-46.
10. CLYDE (D. F.) et SHUTE (G. T.). — Resistance of East African varieties of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 48, 6, 495-500.
11. CLYDE (D. F.), SHUTE (G. T.) et PRESS (J.). — Transfer of pyrimethamine in human milk. *J. Trop. Med. Hyg.*, 1956, 59, 12, 277-284.
12. CLYDE (D. F.). — Successful pyrimethamine prophylaxis of malaria in Western Tanganyika. *East Afric. Med. J.*, 1957, 34, 12, 647-649.
13. CLYDE (D. F.) et SHUTE (G. T.). — Resistance of *Plasmodium falciparum* in Tanganyika to pyrimethamine administered at weekly intervals. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 51, 6, 505-513.
14. CLYDE (D. F.), WEBBE (G.) et SHUTE (G. T.). — Single dose of pyrimethamine treatment of Africans during a malaria epidemic in Tanganyika. *East Afric. Med. J.*, 1958, 35, 1, 23-29.
15. CLYDE (D. F.). — *Plasmodium falciparum* resistant to pyrimethamine in non-immune Europeans in Tanganyika. *East Afric. Med. J.*, 1958, 35, 4, 181-186, in *Trop. Dis. Bull.*, 1958, 55, 10, 1075.
16. COATNEY (G. R.), MYATT (A. V.), HERNANDEZ (T. H.), JEFFERY (G. M.) et COOPER (C. W.). — Studies on the compound 50-63 (B. W.). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 46, 5, 496-497.
17. COLBOURNE (M. J.). — The effect of malaria suppression in group of Accra school children. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 49, 4, 356-359.
18. COVELL (G.), SHUTE (P. G.) et MARYON (M.). — Pyrimethamine as a prophylactic agent against a West African strain of *P. falciparum*. *Brit. Med. J.*, 1953, 2, 1081-1083.
19. DELANNOY (A.) et HUGON (J.). — Essai de prophylaxie antipaludique en milieu rural au moyen de pyriméthamine. *Annales Soc. Belge Méd. Trop.*, 1954, 34, 4, 397-405.
20. FARINAUD (M. E.) et CHOUMARA (R.). — La prophylaxie du paludisme dans les pays montagnards du Sud-Vietnam. *Bulletin O. M. S.*, 1954, 11, 793-838.
21. FOY (H.) et KONDI (A.). — Effect of Daraprim on the gametocytes of *Plasmodium falciparum*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1952, 46, 3, 370.
22. GROUND (J. G.). — Occurrence of pyrimethamine resistant strain of malaria in the Teita district of Kenya. *East Afric. Med. J.*, 1954, 31, 51-52.
23. HOUEL (G.). — Prophylaxie du paludisme par une dose mensuelle unique de pyriméthamine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, 47, 2, 260-262.
24. HOUEL (G.). — Note sur le traitement du paludisme épidémique par une dose unique de pyriméthamine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, 47, 2, 262-264.
25. JONES (S. A.). — Experiment to determine if a proguanil resistant strain of *Plasmodium falciparum* would respond to large doses of pyrimethamine. *Brit. Med. J.*, 1953, 2, 977.

26. JONES (S. A.). — Resistance of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium malariae* to pyrimethamine, following mass treatment with this drug. *East Afric. Med. J.*, 1954, 31, 2, 47-49.
27. JONES (S. A.). — Mass treatment with pyrimethamine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1958, 52, 6, 547.
28. MASSEGUIN (A.) et PALINACCI (A.). — Premiers résultats d'un essai de chimioprophylaxie du paludisme sur une population enfantine d'un village de Haute-Volta par le Malocide. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1953, 46, 5, 673-676.
29. MILLER (M. J.). — A comparison of the antimalarial effects of suppressive doses of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1953, 2, 6, 458-459.
30. MILLER (M. J.). — Suppression of malaria by monthly drug administration. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 4, 5, 790-799.
31. MILLER (M. J.). — Further studies on malaria suppression by monthly drug administration. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1957, 6, 4, 625-637.
32. MYATT (A.), HERNANDEZ (T.) et COATNEY (G. R.). — The toxicity of pyrimethamine in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1953, 33, 788.
33. MYATT (A.), COATNEY (G. R.), HERNANDEZ (T.) et BURTON (H. W.). — A further study of toxicity of pyrimethamine in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1953, 2, 6, 1000-1001.
34. ROBERTSON (G. I.), DAVEY (D. G.) et FAIRLEY (N. H.). — Cross-resistance between daraprim and proguanil. *Brit. Med. J.*, 1952, 6, 1255-1256.
35. ROLLO (I. M.). — Resistance of *Plasmodium falciparum* to pyrimethamine. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1955, 49, 1, 94-95.
36. SCHNEIDER (J.), MONTÉZIN (G.) et BIHEU (O.). — Etude expérimentale de l'action antipaludique d'une 2-4-diamino-pyrimidine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 1, 29-33.
37. SCHNEIDER (J.), CANET (J.) et DUPOUX (R.). — Traitement curatif du paludisme par une 2-4-diamino-pyrimidine. Premiers résultats. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1952, 45, 1, 33-43.
38. SCHNEIDER (J.), MONTÉZIN (G.) et DUPOUX (R.). — Etude expérimentale et clinique de l'activité antipaludique d'une association de deux schizonticides : la chloroquine et la pyriméthamine. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1954, 47, 6, 791-795.
39. SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.) et DELAS (A.). — Association chloroquine-pyriméthamine dans la chimioprophylaxie du paludisme (premiers résultats). *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, 50, 2, 295-302.
40. SCHNEIDER (J.), LANGUILLON (J.) et DELAS (A.). — Association chloroquine-pyriméthamine dans la chimioprophylaxie du paludisme. Résultats après 22 mois de traitement, 2^e note. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1958, 51, 3, 316-322.
41. SHUTE (P. G.) et MARYON (M.). — The effect of pyrimethamine on the gametocytes and oocysts of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1954, 48, 1, 50-63.
42. VINCKE (H. I.). — Prophylaxie médicamenteuse du paludisme en zone rurale. *Bull. O. M. S.*, 1954, 2, 4-5, 785-792.
43. WILSON (T.) et EDESON (J. F. B.). — Cross-resistance between Daraprim and proguanil. *Brit. Med. J.*, 1953, 4812, 731.
44. YOUNG (M. D.) et BURGESS (R. W.). — Pyrimethamine resistance in *Plasmodium vivax* malaria. *Bull. O. M. S.*, 1959, 20, 27-36.

ÉTUDE DE QUELQUES CONSTANTES BIOLOGIQUES CHEZ L'AFRICAIN

Par J. TOURY, R. BOCAT et Mlle R. GIORGI (*)

En vue d'avoir des normes permettant l'interprétation ultérieure d'examens biologiques pratiqués lors des enquêtes cliniques sur le rachitisme le Kwashiorkor et les parotidoses, nous avons déterminé les taux de phosphore minéral, phosphatase alcaline et amylasémie d'Africains sains (adultes et enfants) en les comparant avec ceux trouvés chez des Européens soumis aux mêmes conditions climatiques.

Dans une deuxième partie, nous avons déterminé les taux de cholestérol total, phosphore organique et phospholipides chez des Africains et Européens adultes, afin d'avoir des normes qui pourront servir à des interprétations d'analyses ultérieures lors d'enquêtes relatives sur l'influence d'un régime alimentaire pauvre en protides et riche en lipides, caractéristique du régime africain.

I. — PHOSPHORE MINÉRAL. PHOSPHATASE ALCALINE

Nous avons utilisé la technique suivante :

Réactifs. Substrat glycérophosphorique. Formule du Kolmer.

Substrats. Solution stock :

Ether de pétrole	15 cm ³
Eau distillée	400 cm ³
Glycérophosphate de soude.	5 g.
Véronal sodique	4 g. 25
Eau distillée, q. s.	500 cm ³

Substrat alcalin :

Ether de pétrole	3 cm ³
Solution stock	50 cm ³
NaOH N/10	2 cm ³ 8
Eau distillée, q. s.	100 cm ³

(*) Séance du 8 juillet 1959.

Solution à conserver au frigidaire :

B. *Acide trichloracétique à 20 0/0.*

C. *Solution étalon :* 0 mg. 01/cm³ de P en phosphate monopotassique (0 g. 04394/l.).

D. *Solution molybdique :*

Molybdate d'ammonium.	25 g.
Eau, q. s.	300 cm ³

Ajouter :

Acide sulfurique	75 cm ³
Eau, q. s.	125 cm ³

E. *Solution d'hydroquinone à 1 0/0 + une goutte d'acide sulfurique*

F. *Solution de sulfite de soude à 20 0/0.*

Technique. Mode opératoire.

1^o *Action diastasique.* — Dans un tube à centrifuger.

Tube dosage n° 1 :

Substrat.	7 cm ³
Sérum	1 cm ³ (pipette à sec)

Tube n° 2 témoin :

Substrat.	7 cm ³
-------------------	-------------------

Boucher les deux tubes au coton cardé, les laisser une heure à l'étuve à 37° ou mieux au bain-marie à 37°. Après ce temps, ajouter :

1 cm³ de sérum conservé à la glacière au tube témoin (n° 2) ;

2 cm³ d'acide trichloracétique à 20 0/0 aux tubes nos 1 et 2. Agiter, laisser mûrir quelques minutes. Centrifuger.

2^o *Dosage des éléments phosphores inorganiques. Méthode de Brigg-Doisy.*

Principe. — Formation du complexe phospho-molybdique et réduction de celui-ci en bleu de molybdène. Les méthodes de dosage doivent réaliser un pH convenable correspondant à une teneur en acide comprise entre 0,75 et 1,25 N. Cette teneur évite la réduction des molybdates introduits en excès.

Dosage :

— Centrifugation	5 cm ³
— Solution molybdique	1 cm ³
— Solution hydroquinone.	1 cm ³
— Solution de sulfite	1 cm ³
— Eau distillée q. s.	10 cm ³

Une coloration bleue se développe, que l'on examine après 30 minutes au photomètre à cellule photoélectrique. Le photomètre sera réglé sur le tube 0 (blanc). Ecran rouge.

L'appareil sera étalonné en constituant une gamme réalisant par exemple les correspondances suivantes :

	Blanc o	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Solution étalon. . . .	o	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5
Acide trichloracétique. .	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Solution molybdique. . .	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Solution hydroquinone. .	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Sulfite de soude.	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Eau q. s. p.	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Correspondance mg o/oo .		10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

Calculs. — Lire les valeurs de tubes nos 1 et 2 sur le graphique. Le résultat est donné par la formule :

$$\frac{c_1 - c_2}{10} = X \text{ unités Bodansky.}$$

Résultats. — Nous avons pratiqué ces dosages sur 98 sérums d'Africains adultes (hommes) en provenance du centre de transfusion sanguine de Dakar, 48 sérums d'Européens adultes (hommes) de la même provenance (47 pour la phosphatase) et sur 112 sérums d'enfants africains (109 pour la phosphatase) en provenance du canton de Popenguine. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Détermination	Africains adultes	Européens adultes	Enfants africains
Phosphore minéral (en mg o/oo).	42,7 $\pm$ 6,6 (max. 70-min. 21)	38,7 $\pm$ 5,3 (max. 53-min. 28)	57,3 $\pm$ 6,7 (max. 70-min. 39)
Phosphatase alcaline (en unités Bodansky) . .	4,6 $\pm$ 1,8 (max. 11,2-min. 1,1)	4,5 $\pm$ 1,2 (max. 8,1-min. 3)	15,3 $\pm$ 5 (max. 33,5-min. 6,5)

II. — AMYLASÉMIE

Nous avons utilisé la technique de Somogyi (*Journal of Biological Chemistry*, 125/399, 1930) modifiée (Clinical test-lumetron, Photovolt Corporation, New York).

Résultats. — Nous avons ainsi déterminé l'amyplasémie sur 99 sérums d'Africains adultes (hommes) et 50 sérums d'Européens adultes (hommes) provenant du Centre de Transfusion de Dakar, ainsi que sur 35 enfants africains du canton de Popenguine. Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Africains adultes	Européens adultes	Enfants africains
Amylasémie	77,9 $\pm$ 3,1 (max. 195-min. 36)	51 $\pm$ 17,2 (max. 96-min. 20)	89 $\pm$ 32,6 (max. 168-min. 44)

Cholestérol.

Nous avons utilisé la méthode de PEARSON, STERN et MCGAVACK dans laquelle le cholestérol est déterminé directement sur le sérum sans extraction, par colorimétrie en utilisant comme réactif l'acide *p*.toluènesulfonique (*Anal. Chem.*, 1953, **25**, 813).

— Réactifs :

- 1) Anhydride acétique.
- 2) Solution d'acide para-toluènesulfonique à 10 g. pour 100 ml. d'acide acétique cristallisable.
- 3) Solution étalon de cholestérol : 200 mg. pour 100 ml. d'acide acétique cristallisable.
- 4) Acide sulfurique concentré $d = 1,84$.
- 5) Acide acétique cristallisable.

— *Technique.* — Dans un tube à essai ajouter dans l'ordre :

— Sérum.	0 ml. 2
— Acide acétique critallisable.	0 ml. 2
— Solution d'acide <i>p</i> .toluène sulfonique.	1 ml.
— Anhydride acétique	3 ml.

Mélanger soigneusement jusqu'à dissolution du précipité fumé et laisser reposer 20 minutes de façon à laisser reprendre la température ambiante. Ajouter alors 0 ml. 4 d'acide sulfurique concentré *glacé*. Mélanger jusqu'à miscibilité totale. Laisser à la température ambiante pendant 20 minutes et faire la lecture à 550 μ . Pour ces lectures, nous avons utilisé le photomètre Beckman, cuve de 1 cm.

Pour faire le zéro, on utilise un blanc dans lequel le sérum est remplacé par 0 ml. 2 d'eau distillée. Cependant afin de corriger l'absorption due à l'interférence des substances colorées du sérum,

nous avons mesuré l'absorption de 0 ml. 2 sérum et 4 ml. de solution d'acide paratoluène sulfonique en faisant le zéro sur la solution d'acide paratoluène sulfonique. Cette absorption est déduite de celle obtenue avec le sérum.

Nous avons établi une courbe d'absorption préparée comme suit (la réaction obéissant à la loi de Beer, on obtient une droite) :

Étalon dilué au demi	0,10	0,15	0,20	—	—
Étalon	—	—	—	0,15	0,20
Eau distillée	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Acide acétique	0,10	0,05	0	0,05	0
Réactif	1	1	1	1	1
Anhydride acétique	3	3	3	3	3
Acide sulfurique	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Cholestérol en milligrammes	0,10	0,15	0,20	0,30	0,40
Cholestérol gramme o/oo sérum	0,50	0,75	1	1,50	2

Résultats. — Nous avons ainsi déterminé le cholestérol sur 120 sujets africains (hommes) dont 60 âgés de 20 à 30 ans et 60 âgés de 30 à 40 ans ; en même temps nous avons fait les mêmes déterminations sur 24 Européens âgés de 20 à 30 ans et 14 âgés de 30 à 40 ans, ces échantillons provenant des prélèvements effectués au Centre de Transfusion de Dakar.

	Africains		Européens	
	20-30 ans	30-40 ans	20-30 ans	30-40 ans
Cholestérol gramme o/oo.	1,63 $\pm$ 0,32	1,77 $\pm$ 0,37	1,97 $\pm$ 0,38	2,18 $\pm$ 0,74

Phosphore. Phospholipides.

Nous avons utilisé la méthode de ZILVERSMITT D. E., DAVIS A. K. (*J. of Lab. Clin. Med.*, 1950, **35**, 155) modifiée (KING, *Microanalysis in medical biochemistry*, London, 1956), en utilisant l'hydroquinone comme agent réducteur.

Réactifs :

1° Solution molybdique :

Molybdate d'ammonium	25 g.
Eau distillée.	300 ml.

Ajouter :

Acide sulfurique concentré. 75 ml.
Eau distillée. 200 ml.

2° *Solution d'hydroquinone :*

Hydroquinone 1 g.
Acide sulfurique concentré. 1 goutte
Eau distillée. 100 ml.

3° *Solution de sulfite de soude à 20 0/0.*

4° *Solution d'acide trichloracétique à 5 0/0.*

5° *Solution étalon de phosphore :* 1 ml. = 0 mg. 005 (phosphate monopotassique pur et sec 1 g. 0988), eau distillée q. s. 500 ml.

Technique. — Dans un tube à centrifuger Pyrex introduire :

— Sérum 0 ml. 2
— Eau distillée. 1 ml.
— Solution d'acide trichloracétique. 2 ml. 5

Laisser au repos 2 minutes, puis centrifuger 5 minutes à grande vitesse, décanter et sécher les bords du tube par renversement sur une feuille de papier-filtre.

Ajouter 0 ml. 5 d'acide perchlorique ; chauffer le tube au bain de sable jusqu'à carbonisation puis décoloration complète. Reprendre par 6 ml. 5 d'eau distillée, homogénéiser par agitation et ajouter dans l'ordre :

— 1 ml. solution molybdique,
— 1 ml. solution d'hydroquinone,
— 1 ml. solution de sulfite de soude.

Faire un blanc avec 0 ml. 4 d'acide perchlorique (la perte à l'évaporation pendant la destruction du sérum est estimée à 0 ml. 1), 6 ml. 5 d'eau distillée et 1 ml. de chacun des trois réactifs précédents.

On lit l'absorption après 30 minutes de repos, à une longueur d'onde de 650 mμ. Les lectures ont été faites au Beckman en utilisant des cuves de 1 cm. de côté.

Nous avons établi une courbe d'absorption de la façon suivante (la réaction suit la loi de Beer, nous avons obtenu une droite) :

Solution étalon.	0	1	2	3	4	5
Eau distillée	6,5	5,5	4,5	3,5	2,5	1,5
Acide perchlorique	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Réactif molybdique	1	1	1	1	1	1
Hydroquinone.	1	1	1	1	1	1
Sulfite Na	1	1	1	1	1	1
P dans le tube.	0	5	10	15	20	25
P par litre de sérum (mg) . . .	0	25	50	75	100	125

Le taux de phosphore en milligrammes par litre multiplié par 25 donne le taux de phospholipides en milligrammes par litre.

Résultats. — Nous avons opéré sur les mêmes sérums dont nous avons déterminé le cholestérol, ce qui nous a permis d'établir le rapport $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$. Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Africains		Européens	
	20-30 ans	30-40 ans	20-30 ans	30-40 ans
Phosphore en mg o/oo	70,9 $\pm$ 12,4	74,5 $\pm$ 16,2	77,2 $\pm$ 11,5	93,2 $\pm$ 15,3
Phospholipides mg o/oo	1.772,5 $\pm$ 312	1.862,5 $\pm$ 437	1.930 $\pm$ 282	2.330 $\pm$ 353
Phospholipides				
Cholestérol	1,09 $\pm$ 0,15	1,05 $\pm$ 0,13	0,98 $\pm$ 0,13	1,08 $\pm$ 0,12

CONCLUSIONS

Ces quelques chiffres montrent que le taux moyen du cholestérol est plus faible chez l'Africain que chez l'Européen, qu'il en est de même du taux des phospholipides, ce qui entraîne dans les deux cas un rapport $\frac{\text{phospholipides}}{\text{cholestérol}}$ sensiblement identique, légèrement plus faible chez l'Européen, dû à un taux de cholestérol assez élevé.

Il ne semble donc pas que le régime de l'Africain riche en lipides, surtout d'origine végétale, ait une influence sur le taux de ces constituants.

Travail de l'Organisme de Recherches sur l'Alimentation et la Nutrition Africaines, Dakar.

N. B. — Nous remercions le Médecin Lieutenant-Colonel SYLVERIE. Directeur du Centre de Transfusion de Dakar, qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Discussion.

J. SCHNEIDER. — A mon avis, le titre de cette communication manque de précision et laisse entendre qu'il existerait des constantes biologiques valables pour tout Africain, or il y a fort peu de points communs entre un Berbère d'Afrique du Nord, un Mossi de Haute-Volta, un Zoulou ou un Blanc d'Afrique du Sud, etc., aussi mieux vaudrait parler de constantes biologiques observées chez des indi-

vidus d'une race déterminée vivant dans une région bien définie et même, dans ce cas, il serait hautement désirable de préciser l'âge moyen des sujets chez qui les résultats ont été observés.

D'après ce que nous ont appris les travaux de l'Ecole de Médecine de Dakar (PAYET et coll., SÉNÉCHAL et coll., CHARMOT et coll.), les constantes biologiques du nouveau-né africain du Sénégal sont extrêmement proches de celles que l'on observe chez les nouveau-nés européens ; ce n'est que plus tard, à la suite des multiples agressions subies par l'enfant africain que s'observent, dans nombre de cas, des modifications des diverses constantes biologiques et tout particulièrement des modifications de l'équilibre lipido-protidique. Ces agressions sont diverses : microbiennes, virales, parasitaires, peut-être plus encore que d'ordre diététique.

SOCIÉTÉ MÉDICALE D'AFRIQUE NOIRE DE LANGUE FRANÇAISE

SÉANCE DU 6 JUILLET 1959

L'arrachement radiculaire au cours des elongations du plexus brachial. L'importance du diagnostic précoce pour le traitement orthopédique (Présentation de malade), par A. CARAYON et J. BLANC.

A propos d'un cas de maladie de Kaposi, par M. PAYET, M. SANKALÉ, C. QUÉNUM et A. BOURGEADE.

Un an de radiologie gastro-duodénale en milieu africain à Dakar, par M. PAYET, A. PELLEGRINO et V. D'ASSOMPTION.

Réflexions sur un voyage en Mauritanie, par H. BOIRON et A. BASSET.

Note sur la lambliaze à Dakar, par R. J. BAYLET.

Empièrrement du cholédoque par migrations successives de calculs intra-hépatiques. Guérison par sphinctéroplastie et méthode de Pribram, par A. CARAYON, J. DELAHOUSSE, J. ROIGT et J. F. BLANC.

Répartition du cancer primitif du foie au Sénégal, par M. PAYET, M. MOULANIER et HEUBNER.

Contribution à l'étude des fonctions de coagulation chez l'Africain. Test de coagulation-dilution, par R. J. BAYLET.

Réactions osseuses crâniennes au cours des atrophies cérébrales, par H. COLLOMB et ses collaborateurs.

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1959, 3^e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 3189, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS
Printed in France. IMPRIMERIE BARNÉOUD S. A. (31.0566), LAVAL, N° 4012. — 11-1959.

PÉRIODIQUES

REÇUS A LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

- Acta Leidensia scholæ Medicinæ* (Leiden).
Acta Medica Italica di Malattie infettive e parassitarie (Naples).
Acta Medica Philippina (Manille).
Acta Tropica. Revue des Sciences Tropicales et de Médecine Tropicale (Bâle).
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (Baltimore).
Anais do Instituto de Medicina Tropical (Lisbonne).
Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale (Bruxelles).
Anales de la Facultad de Medicina de Montevideo (Montevideo).
Annali di Medicina Navale e Tropicale (Rome).
Annals of Tropical Medicine and Parasitology (Liverpool).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane et du territoire de l'Inini et publications (Cayenne).
Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie (Alger).
Archives de l'Institut Pasteur du Maroc (Casablanca).
Archives de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe (Basse-Terre).
Archives de l'Institut Pasteur de la Martinique (et Rapports) (Fort-de-France).
Archives de l'Institut Pasteur de Tunis (Tunis).
Archives de l'Institut Pasteur de Madagascar (Tananarive).
Archivio Italiano di Scienze Mediche Tropicali et di Parassitologia (Rome).
Archivos Venezolanos de Patologia Tropical y Parasitologia Médica (Caracas).
Archivos do Instituto Bacteriologico Camara Pestana (Lisbonne).
Australasian Veterinary Journal (Sydney).
Bulletin Agricole du Congo Belge (Bruxelles).
Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Médicales (Bâle).
Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Bulletin de l'Institut d'Etudes Centrafricaines O. R. S. T. O. M. (Paris et Brazzaville).
Bulletin de la Société de Pathologie Exotique (Paris).
Bulletin Médical de l'A. O. F. (Dakar).
Bulletins et Mémoires de l'Ecole Préparatoire de Médecine et de Pharmacie de Dakar (Dakar).
Bulletin Signalétique d'Entomologie Médicale et Vétérinaire (O. R. S. T. O. M., Paris).
Central African Journal of Medicine (Salisbury).
Compte Rendu de l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (Paris).
Constantine Médical (Constantine).
Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé (Genève).
Documenta de Medicina Geographica et Tropica (Amsterdam).
Indian Journal of Medical Research (Calcutta).
International Journal of Leprosy (New Orleans).
Journal of Helminthology (Londres).
Journal of Tropical Pediatrics (New Orleans).
Journal of the Royal Army Medical Corps (Londres).
Kuba, Revista de Medicina Tropical y Parasitologia (Cuba).
Médecine Tropicale (Marseille).
Medicina Colonial (la) (Madrid).
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro).
Maroc Médical (Casablanca).
Missao de Combate as Tripanosomiasas (Lourenço Marques).
Office International des Epizooties (Bulletins et Statistiques) (Paris).
Philippine Journal of Science (Manille).

Publications de la F. A. O.

Publications du Bureau Permanent Inter-Africain de la Tsé-Tsé et de la Trypanosomiasé
(Léopoldville).

Rapports sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de Brazzaville (Brazzaville).

Rapport annuel sur le fonctionnement technique des Instituts Pasteur du Vietnam
(Saigon).

Review of Applied Entomology (Londres).

Revista Brasileira de Leprologia (São Paulo).

Revista Brasileira de Malariologia e doenças Tropicais (Rio de Janeiro).

Revista Iberica de Parasitologia (Grenade).

Revista Ecuatoriana de Entomologia y Parasitologia (Guayaquil).

Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales (Mexico).

Revue de Médecine et d'Hygiène d'Outre-Mer (Paris).

Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux (Alfort).

Revue de Médecine Navale (Métropole et Outre-Mer) (Paris).

Rivista di Malariologia (Rome).

Rivista di Parassitologia (Rome).

Studies from the Rockefeller Institute for Medical Research (New York).

Kitasato (the) Archives of Experimental Medicine (Tokio).

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene (Londres).

Tropical Diseases Bulletin (Londres).

Zeitschrift für Bakteriologie, Tropenmedizin und Parasitologie (Hambourg).

Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene
(Originale et Referate) (Stuttgart).
